

27.7.2004

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 6月23日  
Date of Application:

REC'D 19 AUG 2004

出願番号 特願2003-178436  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP2003-178436]

WFO PCT

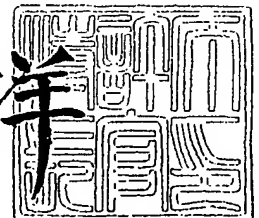
出願人 小野薬品工業株式会社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月22日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川 洋



【書類名】 特許願  
【整理番号】 BZJP-3  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D247/00  
A61K 31/00

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社

【氏名】 大元 和之

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社

【氏名】 加藤 仁

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社

【氏名】 勝又 清至

## 【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社

【氏名】 真名子 潤一郎

## 【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 029595

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規三環性複素環化合物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I)

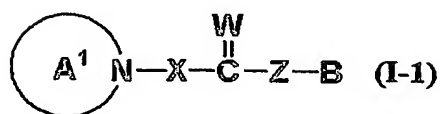
【化 1】



(式中、Aは置換基を有していてもよい環状基を表わし、Xは単結合または主鎖の原子数 1～3 のスペーサーを表わし、Yは単結合または主鎖の原子数 1～3 のスペーサーを表わし、Zは単結合または主鎖の原子数 1～3 のスペーサーを表わし、Bは置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよい環状基を表わす。) で示される化合物またはその塩。

【請求項 2】 一般式 (I-1)

【化 2】



(式中、環  $A^1$  は置換基を有していてもよい二環、三環または四環式含窒素複素環を表わし、Wは酸素原子または硫黄原子を表わし、その他の記号は請求項 1 記載と同じ意味を表わす。ただし、環  $A^1$  は 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン環、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシン環、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンズオキサゼピン環、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド [2, 3-d] アゼピン環または 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ [3, 2-d] アゼピン環でない。) で示される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】 環  $A^1$  が置換基を有していてもよい二環式含窒素複素環である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 4】 環  $A^1$  が置換基を有していてもよい三環式含窒素複素環である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 5】 Xが単結合である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 6】 Zが置換基を有していてもよい窒素原子である請求項 2 記載の



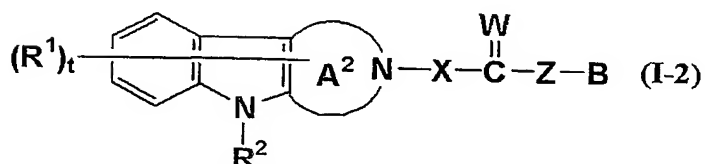
化合物。

【請求項 7】 B が置換基を有していてもよいアルキル基である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 8】 B が置換基を有していてもよい環状基である請求項 2 記載の化合物。

【請求項 9】 一般式 (I-2)

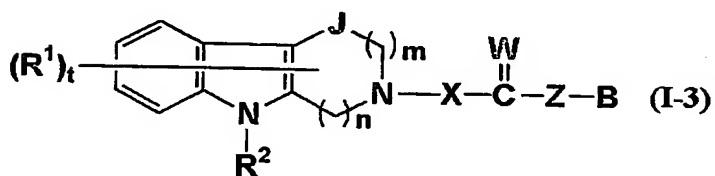
【化 3】



(式中、環 A<sup>2</sup> は単環式含窒素複素環を表わし、t は 0 または 1 から 5 の整数を表わし、R<sup>1</sup> は置換基を表わし、R<sup>2</sup> は水素原子、または置換基を表わし、その他の記号は請求項 2 記載と同じ意味を表わす。) で示される請求項 4 記載の化合物。

【請求項 10】 一般式 (I-3)

【化 4】



(式中、m は 0、1 または 2 の整数を表わし、n は 1 から 3 の整数を表わし、J は炭素原子、窒素原子、酸素原子、または酸化されていてもよい硫黄原子を表わし、その他の記号は請求項 9 記載と同じ意味を表わす。) で示される請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】 請求項 1 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

【請求項 12】 請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物またはその塩を含有する、ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患の予防・治療剤。

【請求項 13】 ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患がストレスに起因する疾患である請求項 12 記載の剤。

【請求項 14】請求項 1 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患の予防・治療方法。

【請求項 15】ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患の予防・治療剤を製造するための請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ストレスに起因する疾患の予防・治療に有用な新規三環性複素環化合物、その製造方法および用途に関する。

【0002】

【従来の技術】

ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体（以下、MBRと略する。）は、1977年にベンゾジアゼピン類が結合するGABA<sub>A</sub>受容体に存在するベンゾジアゼピン結合部位とは異なる受容体として同定され（Science 198, 849-851, 1977; Proc. Natl. Acad. Sci., 89, 3805-3809, 1977）、生理的機能は必ずしも明らかになっていないが、ステロイド合成、細胞の分化・増殖、免疫機能調節などに関与していることが報告されている。MBRは末梢組織においては副腎皮質、心臓、平滑筋、腎臓、肺、精巣のほか、赤血球、血小板、単球、マクロファージなどの免疫系細胞に存在し、中枢神経系においては脈絡叢、松果体、嗅球、大脳皮質、海馬などに存在している。中枢神経系における発現細胞は主にグリア細胞であることが知られており、アルツハイマー病、脳虚血、多発性硬化症、ハンチントン病などの神経変性疾患に伴いその発現量が増大するため、グリオシスのマーカーとして用いられている。

【0003】

慢性的なストレスにさらされると、海馬においてCA3野の神経細胞死や樹状突起の萎縮といった形態学的な変化が認められ、さらにグリア線維性酸性タンパク質陽性細胞数が増加することも報告されており（Stress, 3, 275-284, 2000）、ストレス状態時にグリア細胞においてMBRの活性化が起こっていること

が示唆されている。

#### 【0004】

MBRはミトコンドリア外膜に存在し、コレステロールを細胞内からP-450sccの活性部位であるミトコンドリア内膜に輸送している。脳内で合成されるステロイドはニューロステロイドと呼ばれ、ステロイド前駆体であるコレステロールが、側鎖切断酵素P-450sccによって代謝され、プレグネノロンに変換される段階がステロイド生成系の第一段階である。しかし、P-450sccによる代謝よりもむしろこの輸送過程がステロイド生成系の律速段階であることが示されており、MBRの機能を調節することができれば脳内ニューロステロイド含量を調節することが可能であると考えられる。実際にGABA<sub>A</sub>受容体ベンゾジアゼピン結合部位およびMBRの内因性リガンドとして同定されているジアゼパム結合阻害たんぱく質 (Diazepam binding inhibitor; 以下、DBIと略することがある。) は、ラット脳や、グリオーマ細胞由来のミトコンドリア画分においてプレグネノロン合成を促進することが報告されている。

#### 【0005】

ラットに音ストレスを負荷すると、海馬においてDBI含量が増加すること、抑うつ患者の脳脊髄液中DBI濃度が上昇していることが示されており、ストレス状態時にニューロステロイド産生量は増大していると予想される。これを裏付ける実験結果として、強制水泳、フットショック (Foot Shock)、二酸化炭素暴露、拘束などのストレスをラットに負荷すると、脳内で各種ニューロステロイド含量が増大することが報告されている。

#### 【0006】

ニューロステロイドはその種類により、様々な受容体、イオンチャネルの機能を正あるいは負に調節する。例えばプレグネノロン硫酸およびデヒドロエピアンドロステロン硫酸はGABA<sub>A</sub>受容体機能を抑制するが、プロゲステロン、アロプレグナノロンおよびテトラヒドロキシコルチコステロンは活性化する。また、プレグネノロン硫酸はAMPA/カイニン酸型グルタミン酸受容体、グリシン受容体、電位依存性カルシウムチャネル機能も抑制するが、NMDA型グルタミン酸受容体機能を活性化する。また、プロゲステロンはグリシン受容体とともに、

アセチルコリン受容体機能を抑制する。さらにデヒドロエピアンドロステロン硫酸は $\sigma$ 受容体機能を活性化するが、プロゲステロンは逆に抑制する。このように、ストレス状態時には脳内ニューロステロイド量に変化することにより、興奮性および抑制性情報伝達系のバランスが崩れることで、これらの神経系に様々な調節されている神経系、免疫系、内分泌系の活動も変化し、各種ストレス関連疾患が引き起こされると考えられる。さらにプレグネノロン硫酸は培養海馬神経細胞のNMDA誘発細胞死を増強することや、網膜神経細胞においてDNA断片化を伴う遅発性細胞死を引き起こすことが報告されていることを考慮すると、ストレス状態時の海馬CA3野の変性にも、少なくとも一部、プレグネノロン硫酸が関与している可能性が示唆される。

【0007】

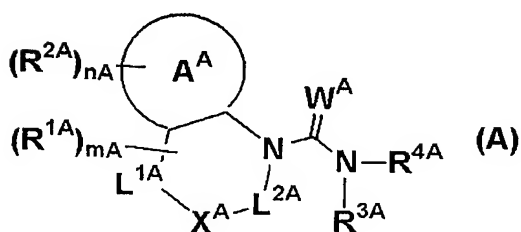
以上のように、ストレス負荷により乱れた興奮性・抑制性情報伝達のバランスを、ニューロステロイド産生を増大または抑制することにより望ましいバランス状態に改善することがストレス関連疾患の予防や治療には有効である。従って、MBRに親和性を有する化合物が提供されればこれらの疾患の予防や治療に極めて有用であることが期待される。

【0008】

既に本出願人は、ストレス関連疾患の治療剤として、一般式 (A)

【0009】

【化5】



【0010】

(式中、環  $A^A$  は C 5 ~ 8 単環式炭素環あるいは 5 ~ 8 員の 1 ~ 2 個の窒素原子、1 ~ 2 個の酸素原子および／または 1 個の硫黄原子を有する単環式複素環； $X^A$  は  $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$  等； $L^{1A}$  および  $L^{2A}$  は単結合、C 1 ~ 4 アルキレン基または C 2 ~ 4 アルケニレン基； $R^{1A}$  および  $R^{2A}$  は C 1 ~ 8 アル

キル基等;  $m A$  および  $n A$  は 0 または 1 ~ 4 の整数;  $R^3 A$  は、水素原子、環  $B$   $A$  等;  $R^4$  は水素原子、 $C 1 \sim 8$  アルキル基等を示す。) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩に関する特許出願を行なっている (特許文献 1 参照)。

【0011】

【特許文献 1】

国際出願 PCT/JPO3/01481 号

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

ストレスに起因する疾患の予防・治療剤として MBR に親和性を有する化合物の開発が切望されている。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、MBR に親和性を有する化合物を見出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式 (I) で示される本発明化合物が目的を達することを見出し、本発明を完成した。

【0014】

すなわち、

(1) 一般式 (I)

【0015】

【化 6】

$A-X-Y-Z-B$  (I)

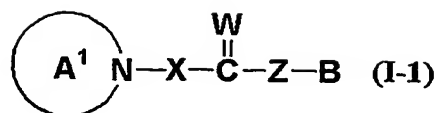
【0016】

(式中、 $A$  は置換基を有していてもよい環状基を表わし、 $X$  は単結合または主鎖の原子数 1 ~ 3 のスペーサーを表わし、 $Y$  は単結合または主鎖の原子数 1 ~ 3 のスペーサーを表わし、 $Z$  は単結合または主鎖の原子数 1 ~ 3 のスペーサーを表わし、 $B$  は置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよい環状基を表わす、) で示される化合物またはその塩、

(2) 一般式 (I-1)

【0017】

【化7】



【0018】

(式中、環A<sup>1</sup>は置換基を有していてもよい二環、三環または四環式含窒素複素環を表わし、Wは酸素原子または硫黄原子を表わし、その他の記号は前項(1)記載と同じ意味を表わす、ただし、環A<sup>1</sup>は2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン環、1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1-ベンズアゾシン環、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 5-ベンズオキサゼピン環、6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2, 3-d]アゼピン環または5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-4H-チエノ[3, 2-d]アゼピン環でない、)で示される前項(1)記載の化合物、

(3) 環A<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい二環式含窒素複素環である前項(2)記載の化合物、

(4) 環A<sup>1</sup>が置換基を有していてもよい三環式含窒素複素環である前項(2)記載の化合物、

(5) Xが単結合である前項(2)記載の化合物、

(6) Zが置換基を有していてもよい窒素原子である前項(2)記載の化合物、

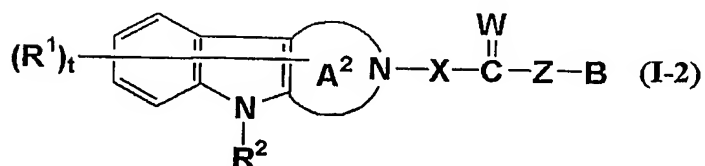
(7) Bが置換基を有していてもよいアルキル基である前項(2)記載の化合物、

(8) Bが置換基を有していてもよい環状基である前項(2)記載の化合物、

(9) 一般式(I-2)

【0019】

【化8】



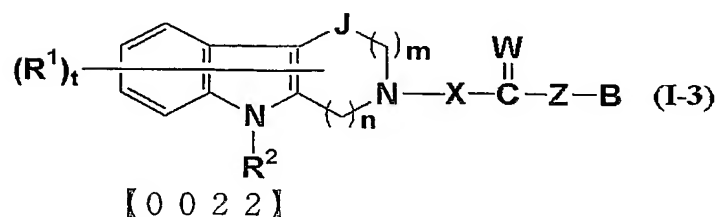
【0020】

(式中、環 A<sup>2</sup> は単環式含窒素複素環を表わし、t は 0 または 1 から 5 の整数を表わし、R<sup>1</sup> は置換基を表わし、R<sup>2</sup> は水素原子、または置換基を表わし、その他の記号は前項 (2) 記載と同じ意味を表わす、) で示される前項 (4) 記載の化合物、

(10) 一般式 (I-3)

【0021】

【化9】



(式中、m は 0、1 または 2 の整数を表わし、n は 1 から 3 の整数を表わし、J は炭素原子、窒素原子、酸素原子、または酸化されていてもよい硫黄原子を表わし、その他の記号は前項 (9) 記載と同じ意味を表わす、) で示される前項 (9) 記載の化合物、

(11) 前項 (1) 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ、

(12) 前項 (1) 記載の一般式 (I) で示される化合物またはその塩を含有する、ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患の予防・治療剤、

(13) ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患がストレスに起因する疾患である前項 (12) 記載の剤、

(14) 前項 (1) 記載の化合物またはその塩の有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患の予防・治療方法、ならびに

(15) ミトコンドリアベンゾジアゼピン受容体を介する疾患の予防・治療剤を製造するための前項 (1) 記載の化合物またはその塩の使用に関する。

【0023】

本明細書中、A で示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」とは、例えば炭素環および複素環等が挙げられる。該炭素環としては、例えば C<sub>3</sub>-20 の単環、二環、三環または四環式芳香族性炭素環、その一部または全

部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環、三環または四環式炭素環、および架橋した二環、三環または四環式炭素環等が挙げられる。該C 3-20の単環、二環、三環または四環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環としては、例えばベンゼン、アズレン、ナフタレン、フェナントレン、アントラセン、トリフェニレン、クリセン、ナフタセン、プレイアデン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フルオランセン、アセフェナンスリレン、アセアンスリレン、ピレン環等が挙げられる。該スピロ結合した二環、三環または四環式炭素環、および架橋した二環、三環または四環式炭素環としては、例えばスピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター2-エン、アダマントラン、ノルアダマントラン環等が挙げられる。該複素環としては、例えば酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3~20員の単環、二環、三環、または四環式芳香族性複素環等が挙げられる。該酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3~20員の単環、二環、三環、または四環式芳香族性複素環としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセ



ピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ピロロピリジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフエン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピリドナフチリジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、インドリジノインドール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テト

ラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベン

ゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、テトラピリドナフチリジン、テトラヒドロ $\beta$ -カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインドール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒドロピラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノインドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインドール、テトラヒドロオキサジノインドール、ヘキサヒドロインドリジノインドール、ジヒドロインドロベンゾジアゼピン、オクタヒドロインドロキノリジン、ヘキサヒドロイミダゾピリドインドール、ヘキサヒドロピロロチアゼピノインドール、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン、アザスピロ [4.4] ノナン、オキサザスピロ [4.4] ノナン、オキサアザスピロ [2.5] オクタン、ジオキサスピロ [4.4] ノナン、アザスピロ [4.5] デカン、チアスピロ [4.5] デカン、ジチアスピロ [4.5] デカン、ジオキサスピロ [4.5] デカン、オキサザスピロ [4.5] デカン、アザスピロ [5.5] ウンデカン、オキサスピロ [5.5] ウンデカン、ジオキサスピロ [5.5] ウンデカン、2, 3, 4, 9-テトラヒドロスピロ [ $\beta$ -カルボリン-1, 1'-シクロペンタン]、アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン、オキサビシクロ [2.2.1] ヘプタン、アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン、アザビシクロ [3.2.1] オクタン、オキサビシクロ [3.2.1] オクタン、アザビシクロ [2.2.2] オクタン、ジアザビシクロ [2.2.2] オクタン環等が挙げられる。

#### 【0024】

本明細書中、Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」とは、例えば(1)置換基を有していてもよいアルキル基、(2)置換基を有

していてもよいアルケニル基、(3) 置換基を有していてもよいアルキニル基、(4) 置換基を有していてもよい炭素環基、(5) 置換基を有していてもよい複素環基、(6) 置換基を有していてもよい水酸基、(7) 置換基を有していてもよいチオール基、(8) 置換基を有していてもよいアミノ基、(9) 置換基を有していてもよいカルバモイル基、(10) 置換基を有していてもよいスルファモイル基、(11) カルボキシ基、(12) アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等のC1-6アルコキシカルボニル基等)、(13) スルホ基( $-SO_3H$ )、(14) スルフィニル基、(15) ホスホ基、(16) ニトロ基、(17) シアノ基、(18) アミジノ基、(19) イミノ基、(20)  $-B(OH)_2$ 基、(21) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、(22) アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等のC1-4アルキルスルフィニル基等)、(23) 芳香環スルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル等のC6-10芳香環スルフィニル基等)、(24) アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1-4アルキルスルホニル基等)、(25) 芳香環スルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC6-10芳香環スルホニル基等)、(26) アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC1-6アルカノイル基、例えばベンゾイル等のC6-10芳香環カルボニル基等)、(27) オキシ基、(28) チオキシ基、(29) (C1-6アルコキシイミノ)メチル基(例えば(メトキシイミノ)メチル基等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のC1-20アルキル基等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としては水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーまたはジ-C1-6アルキルアミノ基(

例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、N-芳香環アミノ基(例えばN-フェニルアミノ基等)、N-芳香環-N-アルキルアミノ基(例えばN-フェニル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基、N-フェニル-N-プロピルアミノ基、N-フェニル-N-ブチルアミノ基、N-フェニル-N-ペンチルアミノ基、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ基等)、アシルアミノ基、N-アシル-N-アルキルアミノ基、C1-6アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C3-7シクロアルキル-C1-6アルコキシ基(例えばシクロヘキシルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基等)、C3-7シクロアルキルオキシ基(例えばシクロヘキシルオキシ基等)、C7-15アラルキルオキシ基(例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等)、フェノキシ基、C1-6アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C1-6アルキルカルボニルオキシ基(例えばアセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C1-4アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC1-4アルキルスルホニル基等)、芳香環スルホニル基(例えば、フェニルスルホニル等のC6-10芳香環スルホニル基等)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC1-6アルカノイル基、例えばベンゾイル等のC6-10芳香環カルボニル基等)、置換基を有していてもよい炭素環基、および置換基を有していてもよい複素環基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。ここで、アルキル基の置換基としてのアシルアミノ基およびN-アシル-N-(C1-6アルキル)アミノ基におけるアシル基は、後述する置換基としての「置換基を有していてもよい水酸基」、「置換基を有していてもよいチオール基」および「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としてのアシル基と同じ意味を表わす。該N-アシル-N-アルキルアミノ基における「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、

n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状または分岐状のC1-20アルキル基等が挙げられる。アルキル基の置換基としての炭素環としては、例えばC3-15の単環、二環、または三環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環、または三環式炭素環、および架橋した二環、または三環式炭素環等が挙げられる。該C3-15の単環、二環、または三環式芳香族性炭素環、その一部または全部が飽和されている炭素環としては、例えばベンゼン、アズレン、ナフタレン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン環等が挙げられる。該スピロ結合した二環、三環または四環式炭素環、および架橋した二環、三環または四環式炭素環としては、例えばスピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。ここでここでアルキル基の置換基としての炭素環の置換基としてはC1-8アルキル基（例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モ

ノ-またはジ-C1-6アルキルアミノ基(例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、C1-6アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C1-6アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C1-6アルキルカルボニルオキシ基(例えばアセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C1-4アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、トリハロメチル基(例えばトリフルオロメチル等)等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。アルキル基の置換基としての複素環としては、例えば酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3~15員の単環、二環、または三環式芳香族性複素環等が挙げられる。該酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3~15員の単環、二環、または三環式芳香族性複素環としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ピロロピリジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリ

ジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピリドナフチリジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホ



リン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、テトラピリドナフチリジン、テトラヒドロ $\beta$ -カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインドール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒドロピラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノインドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインドール、テトラヒドロオキサジノインドール、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジ

オキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。ここでアルキル基の置換基としての複素環の置換基としてはC 1-8アルキル基（例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノ-またはジ-C 1-6アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C 1-6アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C 1-6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C 1-6アルキルカルボニルオキシ基（例えばアセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C 1-4アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばエテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の直鎖状または分岐状のC 2-6アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等の直鎖状または分岐状のC 2-6アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環としては、例えば一部または全部が飽和されていてもよいC 3-15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環等が挙げられる。該一部または全部が飽和されていてもよいC 3-15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環としては、例えばベンゼン、アズレン、ナフタレン、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデ

カン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、*a s*-インダセン、*s*-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン環等が挙げられる。該スピロ結合した二環、三環または四環式炭素環、および架橋した二環、三環または四環式炭素環としては、例えばスピロ[4.4]ノナン、スピロ[4.5]デカン、スピロ[5.5]ウンデカン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[3.1.1]ヘプター2-エン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスクロ[2.2.2]オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。ここで炭素環の置換基としては例えばC1-4アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル等）、C2-4アルケニル基（例えばエテニル、プロペニル、ブテニル等）、C2-4アルキニル基（例えばエチニル、プロピニル、ブチニル等）、水酸基、C1-4アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、C1-6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等）、チオール基、C1-4アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、アミノ基、モノ-またはジ-C1-4アルキルアミノ基（例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、トリハロメチル基（例えばトリフルオロメチル等）、トリハロメトキシ基（例えばトリフルオロメトキシ等）、トリハロメチルチオ基（例えばトリフルオロメチルチオ等）、ジハロメチルチオ基（例えばジフルオロメチルチオ等）、置換基を有していてもよい環状基、シアノ基、ニトロ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。ここで、置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環の置換基としての

置換基を有していてもよい環状基は、前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよい炭素環基」における炭素環の置換基としての置換基を有していてもよい環状基の置換基は、前記置換基としての「置換基を有していてもよいアルキル基」の置換基としての炭素環の置換基と同じ意味を表わし、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし4個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環としては、例えば酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環、または三環式芳香族性複素環等が挙げられる。該酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環、または三環式芳香族性複素環としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ピロロピリジン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサンテン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン、ピリドナフチリジン、ピラゾロイソキノリン、ピ

ラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチ

オフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、テトラピリドナフチリジン、テトラヒドロ $\beta$ -カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインドール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒドロピラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノインドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインドール、テトラヒドロオキサジノインドール、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。ここで複素環の置換基は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」における置換基と同じ意味を表わし、これらの任意の置換基は置換可能

な位置に 1 ないし 4 個置換していてもよい。置換基としての「置換基を有していてもよい水酸基」、「置換基を有していてもよいチオール基」および「置換基を有していてもよいアミノ基」における置換基としては、例えば置換基を有していてもよいアルキル基（前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい炭素環基（前記「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。）、置換基を有していてもよい複素環基（前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。）、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の C 1-4 アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等の C 6-10 芳香環スルホニル基等）、アシル基等が挙げられる。ここでアシル基としては、（1）置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、（2）置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基、（3）置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基、（4）置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基、（5）置換基を有していてもよい複素環カルボニル基が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 4 個置換していてもよい。「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキルは、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルケニルは、前記「置換基を有していてもよいアルケニル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキニルは、前記「置換基を有していてもよいアルキニル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい炭素環は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい複素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい複素環は、前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。置換基としての「置換基を有していてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイル基、N-モノ-C 1-4 アルキルカルバモイル（例えば、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-

ブチルカルバモイル等)、N, N-ジC1-4アルキルカルバモイル (例えば、N, N-ジメチルカルバモイル、N, N-ジエチルカルバモイル、N, N-ジプロピルカルバモイル、N, N-ジブチルカルバモイル等)、1-ピペリジルカルボニル基等が挙げられる。置換基としての「置換基を有していてもよいスルファモイル基」としては、無置換のスルファモイル基、N-モノ-C1-4アルキルスルファモイル (例えば、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等)、N, N-ジC1-4アルキルスルファモイル (例えば、N, N-ジメチルスルファモイル、N, N-ジエチルスルファモイル、N, N-ジプロピルスルファモイル、N, N-ジブチルスルファモイル等) 等が挙げられる。

#### 【0025】

本明細書中、Bで示される置換基を有していてもよい環状基における「環状基」は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における環状基と同じ意味を表わす。

#### 【0026】

本明細書中、Bで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わす。

#### 【0027】

本明細書中、Bで示される「置換基を有していてもよいアルキル基」は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」の置換基である置換基を有していてもよいアルキル基と同じ意味を表わす。

#### 【0028】

本明細書中、Xで示される「主鎖の原子数1~3のスペーサー」とは、主鎖の原子が1~3個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1~3のスペーサー」としては、例えば1または2個の置換基を有していてもよいメチレン基 ( $-CH_2-$ )、置換基を有していてもよい窒素原子 ( $-NH-$ )、 $-CO-$ 、 $-$



O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-から選ばれる1~3個からなる2価基等が挙げられる。ここで、該メチレン基の置換基および該窒素原子の置換基としては、前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。具体的には、例えば-CR<sup>101</sup>OR<sup>102</sup>-、-NR<sup>103</sup>-、-CO-、-O-、-S-、-NR<sup>103</sup>CO-、-CONR<sup>103</sup>-、-NR<sup>103</sup>COCR<sup>101</sup>OR<sup>102</sup>-、-CONR<sup>103</sup>CR<sup>101</sup>OR<sup>102</sup>-（式中、R<sup>101</sup>~R<sup>103</sup>は水素原子を表わすか、前記Aで示される置換基を有していてもよい環状基における「置換基」と同じ意味を表わす。）等が挙げられる。

#### 【0029】

本明細書中、Yで示される「主鎖の原子数1~3のスペーサー」は、前記Xで示される「主鎖の原子数1~3のスペーサー」と同じ意味を表わす。

#### 【0030】

本明細書中、Zで示される「主鎖の原子数1~3のスペーサー」は、前記Xで示される「主鎖の原子数1~3のスペーサー」と同じ意味を表わす。

#### 【0031】

本明細書中、環A<sup>1</sup>で示される置換基を有していてもよい二環式含窒素複素環における「二環式含窒素複素環」としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい4~15員の二環式芳香族性複素環等が挙げられる。該少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および/または硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3~15員の二環式芳香族性複素環としては、例えばインドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ピロロピリジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、

ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、アザスピロ [4.4] ノナン、オキサザスピロ [4.4] ノナン、オキサアザスピロ [2.5] オクタン、アザスピロ [4.5] デカン、オキサザスピロ [4.5] デカン、アザスピロ [5.5] ウンデカン、アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン、アザビシクロ [3.1.1] ヘプタン、アザビシクロ [3.2.1] オクタン等が挙げられる。

### 【0032】

本明細書中、環A<sup>1</sup>で示される置換基を有していてもよい二環式含窒素複素環における「置換基」は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わす。

### 【0033】

本明細書中、環A<sup>1</sup>で示される置換基を有していてもよい三環式含窒素複素環における「三環式含窒素複素環」としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい5～15員の三環式芳香族性複素環等が挙げられる。該少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい5～15員の三環式芳香族性複素環としては、例えばカルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ペリミジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロ

カルバゾール、ジヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、テトラピリドナフチリジン、テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインドール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒドロピラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインダゾール、ヘキサヒドロアゼピノインダゾール、ジヒドロピラゾロピリドアゼピン、ヘキサヒドロピラゾロピリドアゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノインドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインドール、テトラヒドロオキサジノインドール等が挙げられる。

#### 【0034】

本明細書中、環A<sup>1</sup>で示される置換基を有していてもよい三環式含窒素複素環における「置換基」は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わす。

#### 【0035】

本明細書中、環A<sup>1</sup>で示される置換基を有していてもよい四環式含窒素複素環における「四環式含窒素複素環」としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい6～20員の四環式芳香族性複素環等が挙げられる。該少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい6～20員の四環式芳香族性複素環としては、例えばインドリジノインドール、ヘキサヒドロインドリジノインドール、ジヒドロインドロベンゾジアゼピン、オクタヒドロインドロキノリジン、ヘキサヒドロイミダゾピリドインドール、ヘキサヒドロピロロチアゼピノインドール、2, 3, 4, 9-テトラヒドロスピロ [ $\beta$ -カルボリン-1, 1'-シクロペンタン] 等が挙げられる。

#### 【0036】

本明細書中、環A<sup>1</sup>で示される置換基を有していてもよい四環式含窒素複素環における「置換基」は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わす。

## 【0037】

本明細書中、環A<sup>2</sup>で示される単環式含窒素複素環としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～10員の単環式芳香族性複素環等が挙げられる。該3～10員の単環式芳香族性複素環としては、例えばピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピロリン、イミダゾリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロフラザン、ジヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン等が挙げられる。

## 【0038】

本明細書中、R<sup>1</sup>で示される置換基は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わす。

## 【0039】

本明細書中、R<sup>2</sup>で示される置換基は、前記「Aで示される置換基を有していてもよい環状基」における置換基と同じ意味を表わす。

## 【0040】

本明細書中、Jで示される酸化されていてもよい硫黄原子とは、例えば-S-、-SO-および-SO<sub>2</sub>-基等が挙げられる。

## 【0041】

Aとして好ましくは、置換基を有していてもよい複素環であり、より好ましくは酸素原子、窒素原子および／または硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい4～20員の二環、または三環式芳香族性複素環であり、更に好ましくは酸素原子、窒素原子および／または

硫黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 5～15 員の三環式芳香族性複素環である。

【0042】

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキレン、アルケニレン、アルキニレンには直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S 体、 $\alpha$ 、 $\beta$  配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l 体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0043】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

【0044】

【化10】

【0045】

は紙面の向こう側（すなわち  $\alpha$ -配置）に結合していることを表わし、

【0046】

【化11】

【0047】

は紙面の手前側（すなわち  $\beta$ -配置）に結合していることを表わし、

【0048】

【化12】

【0049】

は  $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表わし、

【0050】

## 【化13】

## 【0051】

は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表す。

## 【0052】

一般式 (I) で示される化合物の塩には薬理学的に許容されるものすべてが含まれる。薬理学的に許容される塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、例えばアルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）が挙げられる。本発明化合物の塩には、溶媒和物、または上記本発明化合物のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩の溶媒和物も含まれる。溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系溶媒（エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。本発明化合物は、公知の方法で薬理学的に許容される塩に変換される。

## 【0053】

また、一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式 (I) で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式 (I) で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式 (I) で示される化合物がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、リ

ン酸化された化合物（例、一般式（I）で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；一般式（I）で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例、一般式（I）で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；一般式（I）で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、一般式（I）で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

#### 〔本発明化合物の製造方法〕

一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法に従って製造することができる。なお、以下各製造方法において、原料化合物は塩として用いてよい。このような塩としては、前記した一般式（I）の薬学的に許容される塩として記載されたものが用いられる。

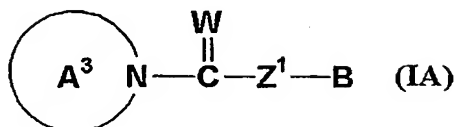
#### 【0054】

a) 一般式（I）で示される化合物のうち、Aが少なくとも1個の窒素原子を含有する複素環基を表わし、Xが単結合を表わし、Yが-CO-または-CS-を表わし、Zが単結合、-O-、-NR<sup>103</sup>-を表わす化合物、すなわち一般

式 (IA)

【0055】

【化14】



【0056】

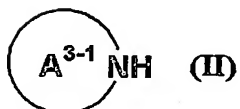
(式中、環  $\text{A}^3$  は環 A で示される複素環のうち、少なくとも 1 個の窒素原子を含むする複素環基を表わし、W は酸素原子または硫黄原子を表わし、 $\text{Z}^1$  は単結合、 $-\text{O}-$ 、または  $-\text{NR}^{103}-$  を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

【0057】

一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (II)

【0058】

【化15】

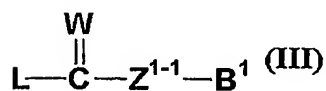


【0059】

(式中、環  $\text{A}^{3-1}$  は環  $\text{A}^3$  と同じ意味を表わすが、環  $\text{A}^{3-1}$  によって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。) で示される化合物と、一般式 (II)

【0060】

【化16】



【0061】

(式中、L は脱離基 (例えば、ハロゲン原子、イミダゾリル基等) を表わし、B



1 および Z 1-1 は B および Z 1 と同じ意味を表わすが、B 1 および Z 1-1 によって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

#### 【0062】

一般式 (I I) で示される化合物と、一般式 (I I I) で示される化合物の反応は、例えば一般式 (I I) で示される化合物を塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、一般式 (I I I) で示される化合物と有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、 $-20^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度の温度で反応させることにより行なわれる。

#### 【0063】

または、一般式 (I I) で示される化合物を有機溶媒 (例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等) 中、アルカリ水溶液 (例えば、重曹水または水酸化ナトリウム溶液等) を用いて、一般式 (I I I) で示される化合物と  $0^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度の温度で反応させることにより行なうこともできる。

#### 【0064】

カルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基の脱保護反応は、よく知られており、例えば (1) アルカリ加水分解、(2) 酸性条件下における脱保護反応、(3) 加水素分解による脱保護反応、(4) シリル基の脱保護反応、(5) 金属を用いた脱保護反応、(6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

#### 【0065】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば有機溶媒 (例えば、メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) または炭酸塩

(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

#### 【0066】

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば有機溶媒 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等) 中、有機酸 (例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等)、または無機酸 (例えば、塩酸、硫酸等) もしくはこれらの混合物 (例えば、臭化水素/酢酸等) 中、2, 2, 2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、0～100℃の温度で行なわれる。

#### 【0067】

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば溶媒 (例えば、エーテル系 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等)、アルコール系 (例えば、メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (例えば、ベンゼン、トルエン等)、ケトン系 (例えば、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系 (例えば、アセトニトリル等)、アミド系 (例えば、ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等) 中、触媒 (例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等) の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

#### 【0068】

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば水と混和しうる有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等) 中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

#### 【0069】

(5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば酸性溶媒 (例えば、酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液) 中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

#### 【0070】

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および／または有機酸塩（例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（例えば、トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス（例えば、トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム(I)等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

#### 【0071】

また、上記以外にも、例えばT. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

#### 【0072】

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基、*p*-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

#### 【0073】

水酸基の保護基としては、例えばメチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TEs)基、*t*-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、*t*-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、*p*-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル

(T r o c) 基等が挙げられる。

【0074】

アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (A l l o c) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (B p o c) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (B n) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (B O M) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (S E M) 基等が挙げられる。

【0075】

メルカプト基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (M O M) 基、2-テトラヒドロピラニル (T H P) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (A c) 基が挙げられる。

【0076】

カルボキシ基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

【0077】

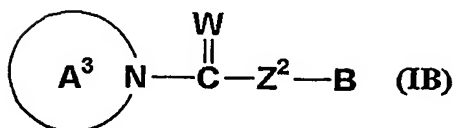
当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造することができる。

【0078】

b) 一般式 (I) で示される化合物のうち、Aが少なくとも1個の窒素原子を含有する複素環基を表わし、Xが単結合を表わし、Yが-CO-または-CS-を表わし、Zが-NR<sup>103</sup>-を表わす化合物、すなわち一般式 (I B)

【0079】

【化17】



## 【0080】

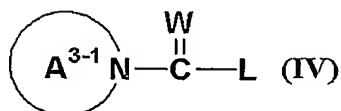
(式中、Z<sup>2</sup>は-NR<sup>103</sup>-を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

## 【0081】

一般式 (I B) で示される化合物は、一般式 (I V)

## 【0082】

## 【化18】

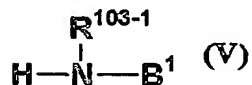


## 【0083】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (V)

## 【0084】

## 【化19】



## 【0085】

(式中、R<sup>103-1</sup>はR<sup>103</sup>と同じ意味を表わすが、R<sup>103-1</sup>によって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

## 【0086】

一般式 (I V) で示される化合物と、一般式 (V) で示される化合物の反応は、例えば一般式 (I V) で示される化合物を塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、一般式 (V) で示される化合物と有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、0

℃～還流温度の温度で反応させることにより行なわれる。

【0087】

または、一般式 (I V) で示される化合物を有機溶媒 (例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等) 中、アルカリ水溶液 (例えば、重曹水または水酸化ナトリウム溶液等) を用いて、一般式 (V) で示される化合物と 0℃～還流温度の温度で反応させることにより行なうこともできる。

【0088】

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

【0089】

一般式 (I B) で示される化合物は、一般式 (I I) で示される化合物、一般式 (V) で示される化合物および一般式 (V I)

【0090】

【化20】



【0091】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

【0092】

一般式 (I I) で示される化合物、一般式 (V) で示される化合物および一般式 (V I) で示される化合物の反応は、例えば有機溶媒 (例えば、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン等) 中または無溶媒で、一般式 (I I) で示される化合物、一般式 (V) で示される化合物、一般式 (V I) で示される化合物 (例えば、ホスゲン化合物 (例えば、ホスゲン、チオホスゲン、トリホスゲン (ビス (トリクロロメチル) カーボネート) 等)、イミダゾール化合物 (例えば、C D I (カルボニルジイミダゾール)、T C D I (チオカルボニルジイミダゾール) 等) および塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノ

ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、 $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度で反応させることによって行なうことができる。

【0093】

この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

【0094】

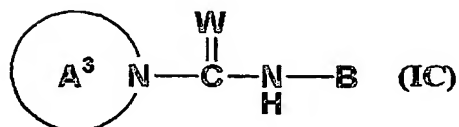
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

【0095】

c) 一般式 (I) で示される化合物のうち、A が少なくとも 1 個の窒素原子を含有する複素環基を表わし、X が単結合を表わし、Y が  $-\text{CO}-$  または  $-\text{CS}-$  を表わし、Z が  $-\text{NH}-$  を表わす化合物、すなわち一般式 (IC)

【0096】

【化 2 1】



【0097】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

【0098】

一般式 (IC) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (VII)

【0099】

【化 2 2】



【0100】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

【0101】

一般式 (I I) で示される化合物と一般式 (V I I) で示される化合物との反応は、例えば有機溶媒 (例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド等) 中、0℃～還流温度で行なうことができる。

## 【0102】

この反応は不活性気体存在下、無水条件下で行なうことが好ましい。

## 【0103】

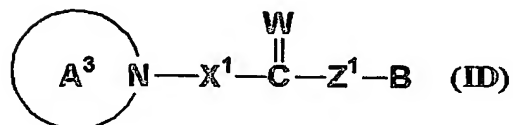
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

## 【0104】

d) 一般式 (I) で示される化合物のうち、A が少なくとも 1 個の窒素原子を含有する複素環基を表わし、X が置換基を有していてもよいメチレン基を表わし、Y が  $-CO-$  または  $-CS-$  を表わし、Z が単結合、 $-O-$ 、 $-NR^{103}-$  を表わす化合物、すなわち一般式 (I D)

## 【0105】

## 【化 23】



## 【0106】

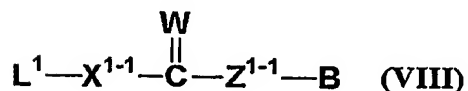
(式中、 $X^1$  は  $-CR^{101}R^{102}-$  を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

## 【0107】

一般式 (I D) で示される化合物は、一般式 (I I) で示される化合物と、一般式 (V I I I)

## 【0108】

## 【化 24】





## 【0109】

(式中、 $L^1$  はハロゲン原子を表わし、 $X^1-1$  は $X^1$  と同じ意味を表わすが、 $X^1-1$  によって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

## 【0110】

一般式 (I I) で示される化合物と一般式 (V I I I) で示される化合物との反応は、例えば有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトン、エチルメチルケトン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、酢酸エチル等) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等) 存在下、および触媒 (例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化テトラ- $n$ -ブチルアンモニウム等) の存在下または非存在下、 $0^\circ\text{C}$  ~ 還流温度で行なうことができる。

## 【0111】

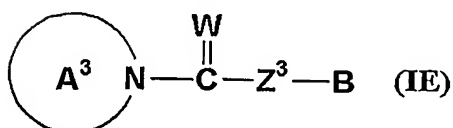
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

## 【0112】

e) 一般式 (I) で示される化合物のうち、A が少なくとも 1 個の窒素原子を含有する複素環基を表わし、X が単結合を表わし、Y が  $-\text{CO}-$  または  $-\text{CS}-$  を表わし、Z が  $-\text{CR}^{101}\text{R}^{102}-\text{S}-$  を表わす化合物、すなわち一般式 (I E)

## 【0113】

## 【化 25】



## 【0114】

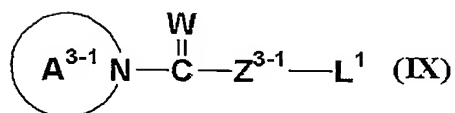
(式中、 $Z^3$  は  $-CR^{101}R^{102}-S-$  基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

## 【0115】

一般式 (IE) で示される化合物は、一般式 (IX)

## 【0116】

## 【化26】



## 【0117】

(式中、 $Z^{3-1}$  は  $-CR^{101-1}R^{102-1}-$  を表わす。 $R^{101-1}$  および  $R^{102-1}$  は  $R^{101}$  および  $R^{102}$  と同じ意味を表わすが、 $R^{101-1}$  および  $R^{102-1}$  によって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (X)

## 【0118】

## 【化27】



## 【0119】

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

## 【0120】

一般式 (IX) で示される化合物と一般式 (X) で示される化合物との反応は、例えば有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトン、エチルメチルケトン、アセトニトリル

、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、酢酸エチル等) 中、塩基 (例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等) 存在下、および触媒 (例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム等) の存在下または非存在下、0℃～還流温度で行なうことができる。

## 【0121】

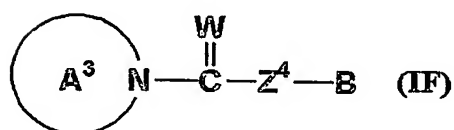
保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

## 【0122】

f) 一般式 (I) で示される化合物のうち、A が少なくとも 1 個の窒素原子を含有する複素環基を表わし、X が単結合を表わし、Y が -CO- または -CS- を表わし、Z が単結合、または置換基を有していてもよいメチレン基を表わす化合物、すなわち一般式 (IF)

## 【0123】

## 【化28】



## 【0124】

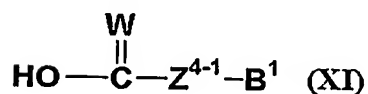
(式中、Z<sup>4</sup> は単結合、または -CR<sup>101</sup>R<sup>102</sup>- を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の方法によって製造することができる。

## 【0125】

一般式 (IF) で示される化合物は、一般式 (II) で示される化合物と、一般式 (XI)

## 【0126】

## 【化29】



## 【0127】

(式中、Z<sup>4</sup>-1 は Z<sup>4</sup> と同じ意味を表わすが、Z<sup>4</sup>-1 によって表される基に含まれるカルボキシル基、水酸基、アミノ基またはメルカプト基は保護が必要な場合には保護されているものとする。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)  
) で示される化合物を反応に付し、さらに必要に応じて保護基の脱保護反応に付すことによって製造することができる。

#### 【0128】

一般式 (I I) で示される化合物と、一般式 (X I) で示される化合物の反応は、例えば (1) 酸ハライドを用いる方法、(2) 混合酸無水物を用いる方法、(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

#### 【0129】

これらの方法を具体的に説明すると、

(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば一般式 (X I) で示される化合物を有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等) 中または無溶媒で、酸ハライド化剤 (例えば、オキザリルクロライド、チオニルクロライド等) と -20℃ ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、一般式 (I I) で示される化合物と有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル等) 中、0 ~ 40℃ の温度で反応させることにより行なわれる。また、得られた酸ハライドを有機溶媒 (例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等) 中、相間移動触媒 (例えば、テトラブチルアンモニウムクロライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリ n-オクチルメチルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩等) の存在下または非存在下、アルカリ水溶液 (例えば、重曹水または水酸化ナトリウム溶液等) を用いて、一般式 (I I) で示される化合物と 0 ~ 40℃ で反応させることにより行なうこともできる。

#### 【0130】

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば一般式 (X I) で示される化合物を有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中または無溶媒で、塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等) の存在下、酸ハライド (例えば、ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等)、または酸誘導体 (例えば、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等) と、0～40℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、一般式 (I I) で示される化合物と0～40℃で反応させることにより行なわれる。

#### 【0131】

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば一般式 (X I) で示される化合物と一般式 (I I) で示される化合物を、有機溶媒 (例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等) 中、または無溶媒で、塩基 (例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下または非存在下、縮合剤 (例えば、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] カルボジイミド (EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール (CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物 (1-propanephosphonic acid cyclic anhydride、PPA) 等) を用い、1-ヒドロキシベンズotリアゾール (HOBt) を用いるか用いないで、0～40℃で反応させることにより行なわれる。

#### 【0132】

これら (1)、(2) および (3) の反応は、いずれも不活性ガス (アルゴン、窒素等) 雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

#### 【0133】

保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

#### 【0134】

出発原料または試薬として用いる一般式 (I I)、(I I I)、(I V)、(

V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X) および (XI) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法、例えば「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することができる。

#### 【0135】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、本明細書中に記載された実施例、あるいは公知の方法、例えば「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparation s, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることで製造することができる。

#### 【0136】

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかのように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

#### 【0137】

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

#### 【0138】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

#### [毒性]

一般式 (I) で示される本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

## 【0139】

## 【産業上の利用可能性】

一般式 (I) で示される本発明化合物は、MBR に親和性を有するため、例えばストレスラーによって誘発あるいは増悪・再燃される疾患やストレスに起因する疾患等の予防および／または治療に有用である。

## 【0140】

ストレスラーによって誘発あるいは増悪・再燃される疾患やストレスに起因する疾患としては、例えば消化器疾患（例えば、機能性消化不良症、胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、胆道ジスキネジー、食道痙攣、胃アトニー、空気嚥下症、慢性肝炎、慢性膵炎など）、循環器系疾患（例えば、本態性高血圧、本態性低血圧、（神経性）狭心症、不整脈、起立性調節障害、心筋梗塞、動脈硬化、めまいなど）、内分泌・代謝系疾患（例えば、神経性食思不振症、過食症、バーター症候群、甲状腺機能亢進症、糖尿病、心因性多飲症、肥満症、反射性低血糖など）、呼吸器系疾患（例えば、気管支喘息、過換気症候群、喉頭痙攣、慢性閉塞性肺疾患など）、神経・筋肉系疾患（例えば、偏頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛、外傷後ストレス障害、解離性障害、パニック障害、不安、抑うつ、不眠症、神経性嘔吐、神経性咳嗽、神経症、自律神経失調症、反応性うつ病、心因性痙攣発作、心因性失神発作、職場不適応、燃え尽き症候群、慢性疲労症候群、書痙、痙性斜頸など）、皮膚系疾患（例えば、慢性蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、多汗症、湿疹、皮膚掻痒症、円形脱毛症、全身性エリスマトーデスなど）、外科系疾患（例えば、術後腹部神経症、ダンピング症候群、頻回施術症、形成後神経症など）、整形外科系疾患（例えば、関節リウマチ、腰痛症、頸肩腕症候群、肩こり、結合織炎、多発関節痛、全身性筋痛症、痛風など）、泌尿器・生殖系疾患（例えば、神経性頻尿（過敏性膀胱）、夜尿症、遺尿症、心因性尿閉、インポテンス、前立腺症、尿道症候群など）、婦人科系疾患（例えば、更年期障害、月経痛、月経異常、月経前症候群、不妊症、不感症、悪阻、流早産など）、眼科系疾患（例えば、眼精疲労、中心性網膜炎、飛蚊症、眼瞼痙攣、原発性緑内障など）、耳鼻咽喉科系疾患（例えば、耳鳴り、めまい、心因性難聴、慢性副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、嗅覚障害、吃音、失声症など）、歯科・口腔外科系疾患（例

えば、顎関節症、舌咽神経痛、突発性舌痛症、口内炎、歯痛、口臭症、唾液分泌異常、歯ぎしりなど）、癌、癲癇などが挙げられる。

#### 【0141】

本発明化合物は、1) 該本発明化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、2) 該本発明化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または3) 該本発明化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

#### 【0142】

本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

#### 【0143】

該他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド（DNA、RNA、遺伝子）、アンチセンス、デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、本発明化合物1重量部に対し、他の薬剤を0.01乃至100重量部用いればよい。他の薬剤は任意の2種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

#### 【0144】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する



疾患であればよい。

【0145】

本発明化合物の過敏性腸症候群に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば抗不安薬（例えば、ベンゾジアゼピン系、チエノジアゼピン系、非ベンゾジアゼピン系など）、抗うつ薬（例えば、モノアミン遊離薬、モノアミンオキシダーゼ阻害薬、モノアミン再取込み阻害薬（SNRI、SSRI）、ドパミン（D<sub>2</sub>）拮抗薬、CRF拮抗薬、 $\beta$ 3作動薬、ニューロテンシン拮抗薬、NK<sub>1</sub>拮抗薬、三環式抗うつ薬、四環式抗うつ薬など）、抗コリン薬、親和性ポリアクリル樹脂、止痢薬、粘膜麻痺薬、膨張性下剤、塩類下剤、線維製剤、整腸薬、自律神経調節薬、カルシウム拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、セロトニン拮抗薬（例えば、5-HT<sub>3</sub>拮抗薬、5-HT<sub>4</sub>拮抗薬）、セロトニン作動薬（例えば、5-HT<sub>4</sub>作動薬、5-HT<sub>1A</sub>作動薬）、消化管機能調整薬（例えば、CCK-A拮抗薬、 $\beta$ 3作動薬、ニューロテンシン拮抗薬、オピオイド作動薬、NK<sub>1</sub>拮抗薬、NK<sub>2</sub>拮抗薬、5-HT<sub>1A</sub>作動薬、ムスカリン作動薬、5-リポキシゲナーゼ阻害、CRF拮抗薬）などが挙げられる。

【0146】

本発明化合物の胃・十二指腸潰瘍に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば制酸薬、ヒスタミン（H<sub>2</sub>）受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、抗ガストリン薬、消化性潰瘍用剤（例えば、防御因子増強薬、抗ペプシン薬、プロスタグランジン誘導体、メサラジン、サラゾスルファピリジンなど）、抗コリン薬、胃粘膜麻酔薬、抗不安薬、ドパミン拮抗薬などが挙げられる。

【0147】

本発明化合物の潰瘍性大腸炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えばメサラジン、サラゾスルファピリジン、消化管潰瘍用剤、抗コリン薬、ステロイド薬、5-リポキシゲナーゼ阻害剤、抗酸化薬、LTB<sub>4</sub>拮抗薬、局所麻酔薬、免疫抑制薬、防御因子増強薬、メタロプロテアーゼ阻害剤などが挙げられる。

## 【0148】

本発明化合物の胆道ジスキネジーに対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えばセルレイン、鎮痙薬、COMT（カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ）阻害薬、コリン作動薬、抗コリン薬、抗不安薬、利胆薬、抗うつ薬、CCK-A拮抗薬などが挙げられる。

## 【0149】

本発明化合物の空気嚥下症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば整腸薬、抗不安薬、自律神経調整薬、線維製剤、消化酵素剤、ガス吸着剤、腸管運動促進薬などが挙げられる。

## 【0150】

本発明化合物の慢性肝炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば肝水解物製剤、ポリエンホスファチジルコリン、グリチルリチン製剤、プロトポルフィリンナトリウム、ウルソデオキシコール酸、ステロイド薬、抗コリン薬、制酸薬、プロパゲルマニウム、脂質過酸化酵素阻害剤などが挙げられる。

## 【0151】

本発明化合物の慢性膵炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば蛋白分解酵素阻害剤、胃酸分泌抑制薬、鎮痙薬（例えば、COMT阻害剤、抗セロトニン薬など）、非ステロイド性消炎鎮痛薬、中枢性鎮痛薬、鎮静薬、消化酵素剤、制酸薬、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬、抗うつ薬、胃粘膜局所麻酔薬、消化管機能調整薬（CCK-A拮抗薬）などが挙げられる。

## 【0152】

本発明化合物の食道痙攣に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば食道運動機能調整薬、抗不安薬、自律神経調整薬などが挙げられる。

## 【0153】

本発明化合物の胃アトニーに対する予防および／または治療効果の補完および／

／または増強のための他の薬剤としては、例えば消化管機能促進薬、消化酵素剤、精神安定薬などが挙げられる。

【0154】

本発明化合物の機能性消化不良症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば制酸薬、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬、消化器機能調節薬、消化管機能促進薬、抗不安薬、精神安定薬、消化酵素薬、プロトンポンプ阻害薬、ムスカリン受容体拮抗薬、抗コリン薬、防御因子増強薬、ドパミン拮抗薬などが挙げられる。

【0155】

抗不安薬としては、例えばジアゼパム、オキサゾラム、フルタゾラム、アルプラゾラム、ロフラゼプ酸エチル、トフィソバムなどが挙げられる。

【0156】

三環式抗うつ薬としては、例えばアミトリプチリン、イミプラミン、クロミプラミン、ノルトリプチリン、アモキサピンなどが挙げられる。

【0157】

四環式抗うつ薬としては、例えばマプロチリン、ミアンセリンなどが挙げられる。

【0158】

制酸薬としては、例えば炭酸水素ナトリウム、酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸アルミニウムなどが挙げられる。

【0159】

H<sub>2</sub>受容体拮抗薬としては、例えばファモチジン、ラニチジン、シメチジンなどが挙げられる。

【0160】

プロトンポンプ阻害薬としては、例えばオメプラゾール、ランソプラゾールなどが挙げられる。

【0161】

ムスカリン受容体拮抗薬としては、例えば塩酸ピレンゼピンなどが挙げられる。

。

## 【0162】

防御因子増強薬としては、例えばスクラルファート、アルジオキサ、テプレノン、塩酸セトラキサート、オルノプロスチルなどが挙げられる。

## 【0163】

抗ペプシン薬としては、例えばスクラルファートなどが挙げられる。

## 【0164】

プロスタグランジン誘導体としては、例えばオルノプロスチル、ミソプロストールなどが挙げられる。

## 【0165】

抗コリン薬としては、例えば臭化メペンゾレート、臭化イプラトロピウムなどが挙げられる。

## 【0166】

ステロイド薬としては、例えばプレドニゾロンなどが挙げられる。

## 【0167】

局所麻酔薬としては、例えば塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカインなどが挙げられる。

## 【0168】

免疫抑制薬としては、例えばシクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンなどが挙げられる。

## 【0169】

自律神経調整薬としては、例えばγオリザノールなどが挙げられる。

## 【0170】

利胆薬としては、例えばウルソデスオキシコール酸などが挙げられる。

## 【0171】

消化器機能調節薬としては、例えばメトクロプラミド、ドンペリドン、マレイン酸トリメブチンなどが挙げられる。

## 【0172】

消化管機能促進薬としては、例えばシサプリド、塩酸ベタネコールなどが挙げられる。

## 【0173】

本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

## 【0174】

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、 $100\mu\text{g}$  から  $1000\text{mg}$  の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、 $50\mu\text{g}$  から  $500\text{mg}$  の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

## 【0175】

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

## 【0176】

本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、例えば経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

## 【0177】

経口投与のための内服用固形剤には、例えば錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。カプセル剤には、例えばハードカプセルおよびソフトカプセル等が挙げられる。

## 【0178】

このような内服用固形剤においては、例えばひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要により

コーティング剤（例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

#### 【0179】

経口投与のための内服用液剤には、例えば薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含まれる。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

#### 【0180】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、エアゾル剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により調製される。

#### 【0181】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に混和、または溶融させて調製される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（例えば、ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレン

グリコール、マクロゴール等)、植物油(ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等)、動物油(例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0182】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて調製される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール(例えば、エタノール、イソプロピルアルコール等)、ゲル化剤(例えば、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等)、中和剤(例えば、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等)、界面活性剤(例えば、モノステアリン酸ポリエチレングリコール等)、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0183】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて調製される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール(例えば、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等)、高級アルコール(例えば、2-ヘキシルデカノール、セタノール等)、乳化剤(例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等)、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

#### 【0184】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布

して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（例えば、ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（例えば、尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（例えば、カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

#### 【0185】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

#### 【0186】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（例えば、エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて調製される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

#### 【0187】

噴霧剤、吸入剤、およびスプレー剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691号および同第3,095,355 号に詳しく記載されている。

#### 【0188】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそ



れ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

#### 【0189】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

#### 【0190】

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（例えば、ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（例えば、クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等）、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等などを必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

#### 【0191】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または

懸濁させて使用する形態であってもよい。

【0192】

これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。

【0193】

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（例えば、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（例えば、カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0194】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（例えば、ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（例えば、デンプン、デキストリン等）、賦形剤（例えば、乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

【0195】

吸入用液剤を投与する際には、通常噴霧器（例えば、アトマイザー、ネブライザー等）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には、通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【0196】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0197】

【発明を実施するための最良の形態】

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0198】

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。NMRの箇所

に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

**【0199】**

なお、HPLC条件は、以下の通りである。

**【0200】**

使用機器: Waters LC/MS、

カラム: Xterra™ MS C<sub>18</sub> 5 um, 4.6 x 50 mm I.D.、

流速: 3 mL/min、

溶離液: A液: 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液、

B液: 0.1%トリフルオロ酢酸-アセトニトリル溶液。

**【0201】**

溶離液の混合比のタイムコースは以下の表1の通りである。

**【0202】**

**【表1】**

時間 (分)	A液	B液
0	95	5
0.5	95	5
3	0	100
3.5	0	100
3.51	95	5
5	95	5

**【0203】**

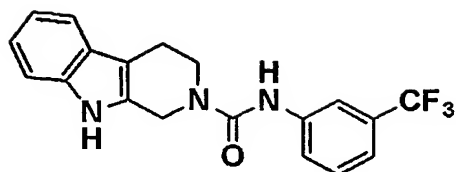
また、実施例に示される化合物名は、ACD/Name (バージョン6.00、Advanced Chemistry Development Inc. 社製) によって命名した。

実施例1

N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

**【0204】**

## 【化 30】



【0205】

2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン (172 mg) のジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン (173 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=6:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (205 mg) を得た。

TLC : Rf 0.54 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  2.86 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 3.88 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 4.74 (s, 2 H) 7.00 (m, 2 H) 7.27 (m, 2 H) 7.42 (m, 2 H) 7.64 (m, 1 H) 7.81 (s, 1 H)。

実施例 1 (1) ~ 実施例 1 (86)

2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリンまたはその代わりに相当する誘導体、および1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンまたはその代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 1 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

実施例 1 (1)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC : Rf 0.46 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.29 (s, 6 H) 2.90 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 3.80 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 4.74 (s, 2 H) 6.44 (s, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.04 (s, 2 H) 7.13 (m, 2 H) 7.27 (m, 1 H) 7.48 (d, J=7.32 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H)。

実施例 1 (2)

N-(3-メチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カル

## ポリン-2-カルボキサミド

TLC: Rf 0.43 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.33 (s, 3 H) 2.89 (m, 2 H) 3.80 (t, J=5.77 Hz, 2 H) 4.74 (t, J=1.46 Hz, 2 H) 6.51 (s, 1 H) 6.89 (m, 1 H) 7.16 (m, 6 H) 7.47 (m, 1 H) 8.13 (s, 1 H)。実施例 1 (3)N-(3, 5-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2 H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC: Rf 0.34 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.29 (s, 6 H) 2.87 (m, 2 H) 3.80 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.72 (s, 2 H) 6.41 (s, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 6.81 (dd, J=8.70, 2.47 Hz, 1 H) 6.93 (d, J=2.56 Hz, 1 H) 7.02 (s, 2 H) 7.18 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H)。実施例 1 (4)6-メトキシ-N-(3-メチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2 H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.32 (s, 3 H) 2.83 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 3.77 (t, J=5.68 Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.68 (s, 2 H) 6.58 (s, 1 H) 6.79 (dd, J=8.79, 2.38 Hz, 1 H) 6.89 (m, 2 H) 7.10 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.20 (m, 3 H) 8.10 (s, 1 H)。実施例 1 (5)6-メトキシ-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2 H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC: Rf 0.32 (酢酸エチル:ヘキサン=1:1);

NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.90 (m, 2 H) 3.83 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 4.77 (s, 2 H) 6.83 (dd, J=8.79, 2.56 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=2.38 Hz, 2 H) 7.16 (m, 1 H) 7.21 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.53 (t, J=7.87 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 8.11 (d, J=8.24 Hz, 1 H)。

実施例 1 (6)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-6-メトキシ-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC: Rf 0.34 (酢酸エチル: ジクロロメタン=1:9);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.73 (m, 2 H) 3.74 (s, 3 H) 3.80 (t, J=5.49 Hz, 2 H) 4.65 (s, 2 H) 6.67 (dd, J=8.79, 2.38 Hz, 1 H) 6.90 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 7.12 (t, J=1.74 Hz, 1 H) 7.19 (d, J=8.60 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=1.65 Hz, 2 H) 9.04 (s, 1 H) 10.71 (s, 1 H)。

実施例 1 (7)

1-オキソ-N-フェニル-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC: Rf 0.36 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  3.08 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 4.29 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 7.11 (m, 2 H) 7.34 (m, 3 H) 7.46 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 7.57 (m, 2 H) 7.68 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 11.36 (s, 1 H) 11.91 (s, 1 H)。

実施例 1 (8)

N-(3-メチルフェニル)-1-オキソ-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC: Rf 0.37 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.30 (s, 3 H) 3.08 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 4.28 (t, J=6.68 Hz, 2 H) 6.92 (d, J=7.51 Hz, 1 H) 7.11 (m, 1 H) 7.23 (m, 1 H) 7.34 (m, 3 H) 7.46 (d, J=8.42 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.06 Hz, 1 H) 11.32 (s, 1 H) 11.90 (s, 1 H)。

実施例 1 (9)

N-(3,5-ジメチルフェニル)-1-オキソ-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC: Rf 0.40 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.26 (s, 6 H) 3.07 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 4.28 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 6.74 (s, 1 H) 7.12 (m, 1 H) 7.18 (s, 2 H) 7.32 (m, 1 H) 7.46

(d,  $J=8.42$  Hz, 1 H) 7.68 (d,  $J=8.06$  Hz, 1 H) 11.28 (s, 1 H) 11.88 (s, 1 H)。

#### 実施例 1 (10)

1-(3-フルオロフェニル)-N-フェニル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC: Rf 0.22 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.86 (m, 2 H) 3.16 (m, 1 H) 4.31 (m, 1 H) 6.68 (s, 1 H) 7.21 (m, 13 H) 8.75 (s, 1 H) 11.02 (s, 1 H)。

#### 実施例 1 (11)

1-(3-フルオロフェニル)-N-(3-メチルフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC: Rf 0.26 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.25 (s, 3 H) 2.84 (m, 2 H) 3.15 (m, 1 H) 4.30 (m, 1 H) 6.67 (s, 1 H) 6.78 (d,  $J=7.69$  Hz, 1 H) 7.08 (m, 6 H) 7.39 (m, 5 H) 8.68 (s, 1 H) 11.02 (s, 1 H)。

#### 実施例 1 (12)

N-(3, 5-ジメチルフェニル)-1-(3-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC: Rf 0.29 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.20 (s, 6 H) 2.84 (m, 2 H) 3.14 (m, 1 H) 4.29 (m, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 7.08 (m, 7 H) 7.40 (m, 3 H) 8.60 (s, 1 H) 11.01 (s, 1 H)。

#### 実施例 1 (13)

N-(3-メチルフェニル)-4, 9-ジヒドロスピロ [ $\beta$ -カルボリン-1, 1'-シクロペンタン]-2 (3 H)-カルボキサミド

TLC: Rf 0.37 (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.00 (m, 6 H) 2.34 (m, 5 H) 2.75 (t,  $J=5.40$  Hz, 2 H) 3.77 (t,  $J=5.49$  Hz, 2 H) 6.73 (d,  $J=7.32$  Hz, 1 H) 6.94 (m, 1 H) 7.02 (m, 1 H) 7.09 (t,  $J=7.78$  Hz, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.33 (m, 3 H) 8.83 (s, 1 H)

) 10.48 (s, 1 H)。

実施例 1 (14)

N-(3-メトキシフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.77分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 322 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (15)

N-[3-(メチルチオ)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.88分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 338 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (16)

N-(3-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.82分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 310 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (17)

N-(4-フェノキシフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.06分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 767 (2M + H)<sup>+</sup>, 384 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (18)

N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.93分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 328 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (19)

N-(3-フェノキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1 H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.13分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 345 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (20)

N-(4-フェノキシフェニル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1 H)-カルボキサミド



HPLC保持時間: 4.06分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  345 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (21)

N- (3, 4-ジクロロフェニル) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1 H)  
)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.10分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  323, 321 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (22)

メチル 3- [ (8, 9-ジヒドロピリド [2, 3-b] - 1, 6-ナフチリジン-7 (6 H) -イルカルボニル) アミノ] ベンゾエート

HPLC保持時間: 3.07分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  363 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (23)

N- [3- (メチルチオ) フェニル] - 8, 9-ジヒドロピリド [2, 3-b]  
- 1, 6-ナフチリジン-7 (6 H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.16分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  351 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (24)

N- (3-フルオロフェニル) - 8, 9-ジヒドロピリド [2, 3-b] - 1,  
6-ナフチリジン-7 (6 H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.09分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  323 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (25)

N- (3, 5-ジフルオロフェニル) - 8, 9-ジヒドロピリド [2, 3-b]  
- 1, 6-ナフチリジン-7 (6 H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.18分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  341 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (26)

6-メチル-N- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] - 3, 4-ジヒドロ  
キノリン-1 (2 H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.17分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  335 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (27)

メチル 3- { [ (6-メチル-3, 4-ジヒドロキノリン-1 (2 H) -イル  
カルボニル) アミノ] ベンゾエート

HPLC保持時間: 3.91分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  325 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (28)

6-メチル-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.17分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  335 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (29)

6-メチル-N-[3-(メチルチオ)フェニル]-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.04分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  313 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (30)

N-(2,6-ジクロロピリジン-4-イル)-6-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.11分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  338, 336 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (31)

N-フェニル-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.69分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  292 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (32)

N-ブチル-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.62分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  272 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (33)

N-シクロヘキシル-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.73分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  298 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (34)

N-(3,4-ジクロロフェニル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.00分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  362, 360 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (35)

N-(2-メトキシフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.78分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 322 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (36)

N-(4-メトキシフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.62分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 322 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (37)

N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.82分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 360 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (38)

N-(2-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.67分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 310 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (39)

N-ベンジル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.67分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 306 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (40)

N-(4-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.73分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 310 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (41)

N-(3, 5-ジクロロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.08分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 362, 360 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (42)

N-ペンチル-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カ

ルボキサミド

HPLC保持時間: 3.75分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  571 (2M + H)<sup>+</sup>, 286 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (43)

N-(2-フェニルエチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.73分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  320 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (44)

N-(2, 3-ジクロロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.00分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  362, 360 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (45)

エチル 3-[(1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-イルカルボニル) アミノ] ベンゾエート

HPLC保持時間: 3.80分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  727 (2M + H)<sup>+</sup>, 364 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (46)

N-(3-フェノキシフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.04分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  384 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (47)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.19分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  428 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (48)

N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.04分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  378 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (49)

N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-  
2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.99分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 344 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (50)

N-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-  
2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.04分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 376 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (51)

N-[3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-  
2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.11分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 390 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (52)

N-(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-  
2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.88分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 363, 361 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (53)

6-メトキシ-N-フェニル-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-  
テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.86分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 390 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (54)

N-(4-クロロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1,  
3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.00分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 426, 424 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (55)

N-(3-クロロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1,  
3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.00分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 426, 424 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (56)

N-シクロヘキシル-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4

9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.93分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  791 (2M + H)<sup>+</sup>, 396 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (57)

N-(3,4-ジクロロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.15分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  460, 458 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (58)

6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.06分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  458 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (59)

N-ヘキシル-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.04分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  795 (2M + H), 398 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (60)

6-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.86分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  420 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (61)

6-メトキシ-N-(4-メトキシフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.80分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  420 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (62)

N-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.93分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  408 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (63)

N-ベンジル-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.82分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  404 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (64)

N-(4-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.88分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  408 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (65)

6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.06分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  458 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (66)

N-(3, 5-ジクロロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.22分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  458 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (67)

N-(2, 5-ジクロロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.13分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  460, 458 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (68)

6-メトキシ-N-ペンチル-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.91分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  767 (2M + H)<sup>+</sup>, 384 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (69)

6-メトキシ-N-(2-フェニルエチル)-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.86分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  418 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (70)

N-(2, 3-ジクロロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.06分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  460, 458 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (71)

N-(3-シアノフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.84分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  829 (2M + H)<sup>+</sup>, 415 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (72)

エチル 4-( { [6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-イル] カルボニル } アミノ ) ベンゾエート

HPLC保持時間: 3.97分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  462 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (73)

6-メトキシ-N-(4-フェノキシフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.13分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  482 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (74)

エチル 3-( { [6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-イル] カルボニル } アミノ ) ベンゾエート

HPLC保持時間: 3.97分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  462 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 1 (75)



6-メトキシ-N-(3-フェノキシフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド  
HPLC保持時間: 4.13分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  482 (M + H)<sup>+</sup>.

実施例 1 (76)

N-(4-シアノフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド  
HPLC保持時間: 3.84分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  415 (M + H)<sup>+</sup>.

実施例 1 (77)

N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.00分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  426 (M + H)<sup>+</sup>.

実施例 1 (78)

N-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.26分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  526 (M + H)<sup>+</sup>.

実施例 1 (79)

N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.13分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  476 (M + H)<sup>+</sup>.

実施例 1 (80)

N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.10分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  444, 442 (M + H)<sup>+</sup>.

実施例 1 (81)

N-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-6-メトキシ-1-(トリフ

ルオロメチル) - 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.17分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  947 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 474 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

実施例 1 (82)

N-[3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル]-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.26分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  488 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

実施例 1 (83)

N-(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル)-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.02分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  461, 459 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

実施例 1 (84)

メチル 3-[ (1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-イルカルボニル) アミノ] ベンゾエート

HPLC保持時間: 3.77分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  699 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 350 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

実施例 1 (85)

メチル 3-{ [(6-メトキシ-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-イル) カルボニル] アミノ} ベンゾエート

HPLC保持時間: 3.71分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  759 ( $2M + H$ )<sup>+</sup>, 380 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

実施例 1 (86)

N-(3-クロロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド

TLC: R<sub>f</sub> 0.49 (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  2.85 (m, 2 H) 3.87 (t, J=9.00 Hz, 2 H) 4.73 (t, J=1.46

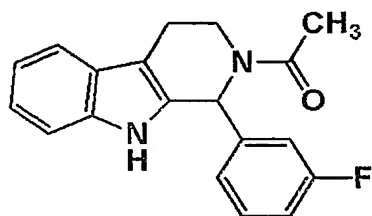
Hz, 2 H) 7.01 (m, 3 H) 7.22 (t, J=8.06 Hz, 1 H) 7.29 (m, 2 H) 7.40 (m, 1 H) 7.53 (t, J=2.01 Hz, 1 H)。

### 実施例 2

2-アセチル-1-(3-フルオロフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン

【0206】

【化31】



【0207】

1-(3-フルオロフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン (161 mg) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (0.09 mL) およびアセチルクロリド (0.045 mL) を順次加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加えた。析出した結晶を水洗して、メタノール中に分散後、減圧下濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (158 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.20 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.18 (m, 3 H) 2.83 (m, 2 H) 3.23 (m, 1 H) 4.14 (m, 1 H) 6.60 (m, 1 H) 7.06 (m, 5 H) 7.39 (m, 3 H) 10.94 (m, 1 H)。

### 実施例 2 (1) ~ 実施例 2 (5)

1-(3-フルオロフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリンの代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 2 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

### 実施例 2 (1)

2-アセチル-1-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,5,10-ヘキサヒドロアゼピノ [3,4-b] インドール

TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.64 (m, 1 H) 2.16 (m, 4 H) 2.74 (m, 1 H) 3.10 (m, 1 H) 3.58 (m, 1 H) 4.44 (m, 1 H) 6.38 (m, 1 H) 7.07 (m, 2 H) 7.36 (m, 1 H) 7.51 (d,  $J=7.87$  Hz, 1 H) 11.13 (m, 1 H)。

実施例 2 (2)

2-アセチル-1-(3-フルオロフェニル)-1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

TLC :  $R_f$  0.17 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.80 (m, 2 H) 2.20 (m, 3 H) 2.64 (m, 1 H) 3.03 (m, 2 H) 4.02 (m, 1 H) 7.07 (m, 8 H) 7.50 (m, 1 H) 11.09 (m, 1 H)。

実施例 2 (3)

2-アセチル-1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

TLC :  $R_f$  0.51 (ジクロロメタン : メタノール : アンモニア水 = 9 : 1 : 0.1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.86 (m, 2 H) 2.00 (m, 3 H) 2.82 (m, 2 H) 3.75 (m, 2 H) 4.70 (m, 2 H) 6.97 (m, 2 H) 7.25 (m, 1 H) 7.39 (m, 1 H) 10.99 (s, 1 H)。

実施例 2 (4)

2-アセチル-6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン

TLC :  $R_f$  0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.22 (m, 3 H) 2.88 (m, 2 H) 3.53 (m, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 4.52 (m, 1 H) 6.09 (m, 1 H) 6.78 (dd,  $J=8.79, 2.56$  Hz, 1 H) 6.96 (d,  $J=2.38$  Hz, 1 H) 7.30 (m, 1 H) 10.88 (m, 1 H)。

実施例 2 (5)

2-アセチル-7-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

TLC :  $R_f$  0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.65 (m, 1 H) 2.08 (m, 1 H) 2.18 (m, 3 H) 2.71 (m, 1 H) 3.06 (m, 1 H) 3.56 (m, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 4.36 (m, 1 H) 6.46 (m, 2 H)

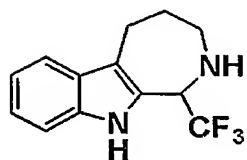
) 6.99 (d,  $J=2.38$  Hz, 1 H) 7.25 (m, 1 H) 11.04 (m, 1 H)。

### 実施例 3

1-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,5,10-ヘキサヒドロアゼピ  
ノ[3,4-b]インドール

【0208】

【化32】



【0209】

[3-(1H-インドール-3-イル)プロピル]アミン (866 mg) の酢酸 (50 mL) 溶液に、1-エトキシ-2,2,2-トリフルオロエタノール (1.21 g) を加え、5時間還流した。混合物を放冷後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルおよびヘキサンを加え、1N塩酸で抽出した。水層を1N水酸化ナトリウム水溶液で中和し、食塩を加えて飽和させた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (654 mg) を得た。

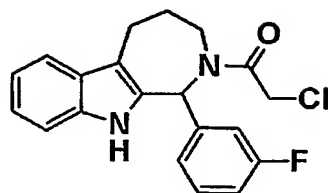
TLC : Rf 0.49 (ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=9:1:0.1) ;  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.93 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 4.56 (q,  $J=8.24$  Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.55 (d,  $J=7.87$  Hz, 1H), 8.00 (s, 1H)。

### 実施例 4

2-(クロロアセチル)-1-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,4,5,10-ヘキサヒドロアゼピ  
ノ[3,4-b]インドール

【0210】

## 【化 3 3】



## 【0211】

1-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,4,5,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール (282 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン (0.17 mL) およびクロロアセチルクロリド (0.08 mL) を順次加えた後、室温で2時間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (202 mg) を得た。

TLC: Rf 0.24 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1) ;

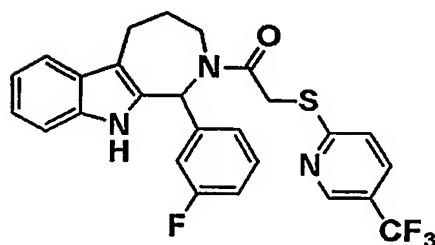
NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.95 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 4.13 (m, 3H), 7.12 (m, 8H), 7.57 (m, 1H), 8.36 (m, 1H)。

## 実施例 5

1-(3-フルオロフェニル)-2-([5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]チオ)アセチル)-1,2,3,4,5,10-ヘキサヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール

## 【0212】

## 【化 3 4】



## 【0213】

実施例 4 で製造した化合物 (88 mg) のジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に 5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-チオール (48 mg) および炭酸カリウム (56 mg) およびヨウ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (12 mg) を順次加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をヘキサンおよび酢酸エチルの混合溶媒で洗浄し、下記物性値を有する標題化合物 (39 mg) を得た。

TLC : Rf 0.19 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.82 (m, 2 H) 2.67 (m, 1 H) 3.08 (m, 2 H) 4.36 (m, 3 H) 7.18 (m, 10 H) 7.95 (m, 1 H) 8.47 (m, 1 H) 11.09 (m, 1 H)。

#### 実施例 5 (1) ~ 実施例 5 (11)

実施例 4 で製造した化合物またはその代わりに相当する誘導体、および 5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-チオールまたはその代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 5 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 5 (1)

2- ( { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] チオ } アセチル )  
-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1 H- $\beta$ -カルボリン

TLC : Rf 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.89 (m, 2 H) 3.98 (m, 2 H) 4.33 (m, 2 H) 4.87 (m, 2 H)  
) 7.15 (m, 2 H) 7.34 (m, 2 H) 7.50 (m, 1 H) 7.68 (dd, J=8.42, 2.38 Hz, 1  
H) 7.93 (m, 1 H) 8.60 (m, 1 H)。

#### 実施例 5 (2)

2- { [ (2, 5-ジメトキシフェニル) チオ ] アセチル } -2, 3, 4, 9-  
テトラヒドロ-1 H- $\beta$ -カルボリン

TLC : Rf 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.85 (m, 2 H) 3.82 (m, 10 H) 4.77 (m, 2 H) 6.76 (m, 2  
H) 7.10 (m, 3 H) 7.34 (m, 1 H) 7.48 (m, 1 H) 7.87 (m, 1 H)。

#### 実施例 5 (3)

6-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-2-( {[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]チオ}アセチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン

TLC: Rf 0.43 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.93 (m, 2 H) 3.60 (m, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 4.57 (m, 3 H) 6.29 (m, 1 H) 6.79 (m, 1 H) 6.99 (m, 1 H) 7.31 (m, 1 H) 7.58 (m, 1 H) 7.99 (m, 1 H) 8.57 (m, 1 H) 10.95 (s, 1 H)。

#### 実施例 5 (4)

2-[ {(2,5-ジメトキシフェニル)チオ}アセチル]-1-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,4,5,10-ヘキサヒドロアゼピノ [3,4-b] インドール

TLC: Rf 0.40 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.79 (m, 2 H) 2.66 (m, 1 H) 3.05 (m, 2 H) 3.66 (m, 6 H) 4.10 (m, 3 H) 6.92 (m, 9 H) 7.36 (m, 2 H) 7.51 (m, 1 H) 11.09 (m, 1 H)。

#### 実施例 5 (5)

1-(トリフルオロメチル)-2-( {[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]チオ}アセチル)-1,2,3,4,5,10-ヘキサヒドロアゼピノ [3,4-b] インドール

TLC: Rf 0.36 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.06 (m, 2 H) 2.77 (m, 1 H) 3.13 (m, 1 H) 3.68 (m, 1 H) 4.28 (m, 3 H) 6.56 (m, 1 H) 7.08 (m, 2 H) 7.37 (m, 1 H) 7.56 (m, 2 H) 7.96 (m, 1 H) 8.41 (m, 1 H) 11.16 (m, 1 H)。

#### 実施例 5 (6)

2-[ {(2,5-ジメトキシフェニル)チオ}アセチル]-1-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4,5,10-ヘキサヒドロアゼピノ [3,4-b] インドール

TLC: Rf 0.21 (ヘキサン:酢酸エチル=4:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.02 (m, 2 H) 2.76 (m, 1 H) 3.11 (m, 1 H) 3.67 (m, 7



H) 4.05 (m, 2 H) 4.48 (m, 1 H) 6.61 (m, 4 H) 7.01 (m, 1 H) 7.12 (m, 1 H)  
) 7.37 (m, 1 H) 7.52 (d, J=7.87 Hz, 1 H) 11.22 (m, 1 H)。

実施例 5 (7)

2- ( { [5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] チオ } アセチル)  
-1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール  
TLC : Rf 0.26 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.91 (m, 2 H) 2.86 (m, 2 H) 3.84 (m, 2 H) 4.27 (m, 2  
H) 4.80 (m, 2 H) 6.98 (m, 2 H) 7.26 (m, 1 H) 7.45 (m, 2 H) 7.87 (m, 1 H  
) 8.46 (m, 1 H) 11.00 (m, 1 H)。

実施例 5 (8)

2- { [ (2, 5-ジメトキシフェニル) チオ ] アセチル } -1, 2, 3, 4,  
5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

TLC : Rf 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.90 (m, 2 H) 2.84 (m, 2 H) 3.57 (m, 3 H) 3.81 (m, 7  
H) 4.76 (m, 2 H) 6.67 (m, 1 H) 6.83 (m, 2 H) 6.98 (m, 2 H) 7.26 (m, 1 H  
) 7.41 (m, 1 H) 11.01 (m, 1 H)。

実施例 5 (9)

2- { [ (2, 5-ジメトキシフェニル) チオ ] アセチル } -6-メトキシ-1-  
(トリフルオロメチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボ  
リン

TLC : Rf 0.29 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.88 (m, 2 H) 3.59 (m, 10 H) 4.10 (m, 2 H) 4.50 (m,  
1 H) 6.20 (m, 1 H) 6.75 (m, 2 H) 6.92 (m, 3 H) 7.30 (m, 1 H) 10.90 (m, 1  
H)。

実施例 5 (10)

7-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-2-( { [5-(トリフルオロメ  
チル) ピリジン-2-イル] チオ } アセチル ) -1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘ  
キサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

TLC : Rf 0.34 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.93 (m, 1 H) 2.13 (m, 1 H) 2.77 (m, 1 H) 3.11 (m, 1 H) 3.66 (m, 1 H) 3.75 (m, 3 H) 4.44 (m, 3 H) 6.61 (m, 2 H) 7.02 (d,  $J=2.38$  Hz, 1 H) 7.26 (m, 1 H) 7.56 (m, 1 H) 7.95 (m, 1 H) 8.46 (m, 1 H) 11.05 (m, 1 H)。

#### 実施例 5 (11)

2- { [ (2, 5-ジメトキシフェニル) チオ] アセチル} -7-メトキシ-1-(トリフルオロメチル)-1, 2, 3, 4, 5, 10-ヘキサヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール

TLC : Rf 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

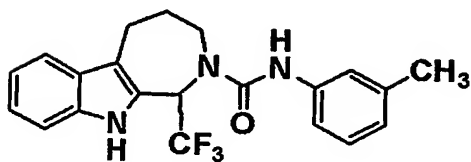
NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.85 (m, 1 H) 2.11 (m, 1 H) 2.72 (m, 1 H) 3.08 (m, 1 H) 3.66 (m, 10 H) 4.02 (d,  $J=15.01$  Hz, 1 H) 4.21 (m, 1 H) 4.46 (m, 1 H) 6.64 (m, 5 H) 7.00 (d,  $J=2.38$  Hz, 1 H) 7.26 (m, 1 H) 11.08 (m, 1 H)。

#### 実施例 6

N-(3-メチルフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H)-カルボキサミド

【0214】

【化35】



【0215】

2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリンの代わりに実施例 3 で製造した化合物、および 1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンの代わりに 1-イソシアナト-3-メチルベンゼンを用いて実施例 1 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : Rf 0.28 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.75 (m, 1 H) 2.06 (m, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.76 (m, 1 H) 3.08 (m, 1 H) 3.55 (m, 1 H) 4.42 (m, 1 H) 6.59 (m, 1 H) 6.81 (d,  $J=7$

.69 Hz, 1 H) 7.00 (m, 1 H) 7.11 (m, 2 H) 7.26 (m, 2 H) 7.33 (d,  $J=8.06$  Hz, 1 H) 7.51 (d,  $J=7.69$  Hz, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 11.27 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (1) ~ 実施例 6 (69)

実施例 3 で製造した化合物またはその代わりに相当する誘導体、および 1-イソシアナト-3-メチルベンゼンまたはその代わりに相当する誘導体を用いて、実施例 6 と同様の操作に付すことにより、以下の本発明化合物を得た。

#### 実施例 6 (1)

N-(3-メチルフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H)-カルボキサミド

TLC:  $R_f$  0.23 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.89 (m, 2 H) 2.20 (s, 3 H) 2.85 (m, 2 H) 3.83 (m, 2 H) 4.69 (s, 2 H) 6.72 (d,  $J=7.32$  Hz, 1 H) 6.99 (m, 3 H) 7.24 (m, 3 H) 7.39 (d,  $J=7.32$  Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 10.90 (s, 1 H)。

#### 実施例 6 (2)

N-フェニル-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.73分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  306 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

#### 実施例 6 (3)

N-ブチル-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.69分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  286 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

#### 実施例 6 (4)

N-(4-クロロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.89分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  340 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

#### 実施例 6 (5)

N-(3-クロロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.91分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  342, 340 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

実施例 6 (6)

N-シクロヘキシル-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b]  
インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.82分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  312 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (7)

N-(2-クロロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.89分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  342, 340 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (8)

N-(3, 4-ジクロロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.04分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  376, 374 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (9)

N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.99分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  374 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (10)

N-(2-メトキシフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.82分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  336 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (11)

N-ヘキシル-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.95分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  314 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (12)

N-(3-メトキシフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.75分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  336 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (13)

N- (4-メトキシフェニル) - 3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.71分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 336 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (14)

N- [2- (トリフルオロメチル) フェニル] - 3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.88分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 374 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (15)

N- (2, 4-ジクロロフェニル) - 3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.08分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 376, 374 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (16)

エチル [ (3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -イルカルボニル) アミノ] アセテート

HPLC保持時間: 3.49分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 316 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (17)

N- (2-フルオロフェニル) - 3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.77分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 324 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (18)

N- (3-フルオロフェニル) - 3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.82分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 324 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (19)

N- (4-フルオロフェニル) - 3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.77分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 324 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (20)

N- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] - 3, 4, 5, 10-テトラヒド

ロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.99分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  374 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (21)

N-(3, 5-ジクロロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ  
[3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.13分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  376, 374 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (22)

N-(2, 5-ジクロロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ  
[3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.10分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  376, 374 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (23)

N-ペンチル-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インド  
ール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.82分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  300 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (24)

N-(2-フェニルエチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3,  
4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.80分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  334 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (25)

N-(2, 3-ジクロロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ  
[3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.06分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  376, 374 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (26)

N-(3-シアノフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3,  
4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.75分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  331 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (27)

エチル 4-[ (3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] イ  
ンドール-2 (1H) -イルカルボニル) アミノ] ベンゾエート

HPLC保持時間: 3.89分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  378 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (28)

N-(4-フェノキシフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.04分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  398 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (29)

エチル 3-[(3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-イルカルボニル) アミノ] ベンゾエート

HPLC保持時間: 3.86分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  755 (2M + H)<sup>+</sup>, 378 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (30)

N-イソプロピル-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.58分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  272 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (31)

N-(4-シアノフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.73分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  331 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (32)

N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.91分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  342 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (33)

N-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.08分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  392 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (34)

N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロ

アゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.99分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  360, 358 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (35)

N-[3-(シクロペンチルオキシ)フェニル]-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.08分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  390 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (36)

N-[3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル]-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.17分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  404 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (37)

N-フェニル-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.99分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  374 (M + H)<sup>+</sup>, 354。

実施例 6 (38)

N-ブチル-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.95分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  354 (M + H)<sup>+</sup>, 334。

実施例 6 (39)

N-(4-クロロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.13分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  408 (M + H)<sup>+</sup>, 388。

実施例 6 (40)

N-(3-クロロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.13分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  408 (M + H)<sup>+</sup>, 388。

実施例 6 (41)



N-シクロヘキシル-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.10分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  380 (M + H)<sup>+</sup>, 360。

実施例 6 (42)

N-(2-クロロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.10分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  408 (M + H)<sup>+</sup>, 388。

実施例 6 (43)

N-(3,4-ジクロロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.24分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  442 (M + H)<sup>+</sup>, 422。

実施例 6 (44)

N-(2-メトキシフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.10分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  404 (M + H)<sup>+</sup>, 384。

実施例 6 (45)

N-ヘキシル-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.19分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  382 (M + H)<sup>+</sup>, 362。

実施例 6 (46)

N-(3-メトキシフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.97分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  404 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (47)

N-(4-メトキシフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

0-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.93分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  404 (M + H)<sup>+</sup>, 384。

実施例6 (48)

1-(トリフルオロメチル)-N-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.06分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  442 (M + H)<sup>+</sup>, 422。

実施例6 (49)

N-(2, 4-ジクロロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.26分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  442 (M + H)<sup>+</sup>, 424, 422。

。

実施例6 (50)

エチル ( { [1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -イル] カルボニル } アミノ ) アセテート

HPLC保持時間: 3.75分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  384 (M + H)<sup>+</sup>, 364。

実施例6 (51)

N-(3-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.04分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  392 (M + H)<sup>+</sup>, 372。

実施例6 (52)

N-ベンジル-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1H) -カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.97分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  388 (M + H)<sup>+</sup>, 368。

実施例6 (53)

N-(4-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.00分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  392 (M + H)<sup>+</sup>, 372。

実施例 6 (54)

1-(トリフルオロメチル)-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.19分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  442 (M + H)<sup>+</sup>, 422。

実施例 6 (55)

N-(3,5-ジクロロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.32分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  442 (M + H)<sup>+</sup>, 422。

実施例 6 (56)

N-(2,5-ジクロロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.28分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  442 (M + H)<sup>+</sup>, 422。

実施例 6 (57)

N-ペンチル-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.04分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  368 (M + H)<sup>+</sup>, 348。

実施例 6 (58)

N-(2,3-ジクロロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.26分; Mass (ESI, Pos. 20V):  $m/z$  442 (M + H)<sup>+</sup>, 422。

実施例 6 (59)

N-(3-シアノフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.97分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 399 (M + H)<sup>+</sup>, 379。

実施例 6 (60)

エチル 4-( {[1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾエート

HPLC保持時間: 4.10分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 446 (M + H)<sup>+</sup>, 426。

実施例 6 (61)

N-(4-フェノキシフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.22分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 466 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例 6 (62)

エチル 3-( {[1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-イル]カルボニル}アミノ)ベンゾエート

HPLC保持時間: 4.10分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 446 (M + H)<sup>+</sup>, 426。

実施例 6 (63)

N-(4-シアノフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 3.95分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 399 (M + H)<sup>+</sup>, 379。

実施例 6 (64)

N-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3,4,5,10-テトラヒドロアゼピノ[3,4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.10分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 410 (M + H)<sup>+</sup>, 390。

実施例6 (65)

N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ[3, 4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.19分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 426 (M + H)<sup>+</sup>, 406。

実施例6 (66)

N-[3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル]-1-(トリフルオロメチル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ[3, 4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

HPLC保持時間: 4.37分; Mass (ESI, Pos. 20V): m/z 943 (2M + H)<sup>+</sup>, 472 (M + H)<sup>+</sup>。

実施例6 (67)

6-メトキシ-N-(3-メチルフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H-β-カルボリン-2-カルボキサミド

TLC: Rf 0.25 (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.25 (s, 3 H) 2.77 (m, 2 H) 3.44 (m, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 4.53 (m, 1 H) 6.21 (q, J=7.87 Hz, 1 H) 6.79 (m, 2 H) 6.98 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.14 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 7.28 (m, 3 H) 8.93 (s, 1 H) 10.96 (s, 1 H)。

実施例6 (68)

1-(3-フルオロフェニル)-N-(3-メチルフェニル)-3, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ[3, 4-b]インドール-2(1H)-カルボキサミド

TLC: Rf 0.56 (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1);

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.85 (m, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.68 (m, 1 H) 3.01 (m, 2 H) 4.10 (m, 1 H) 6.78 (m, 3 H) 7.08 (m, 5 H) 7.30 (m, 3 H) 7.40 (m, 1 H) 7.49 (d, J=7.51 Hz, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 11.10 (s, 1 H)。

実施例6 (69)

7-メトキシ-N-(3-メチルフェニル)-1-(トリフルオロメチル)-3

, 4, 5, 10-テトラヒドロアゼピノ [3, 4-b] インドール-2 (1 H)-  
-カルボキサミド

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

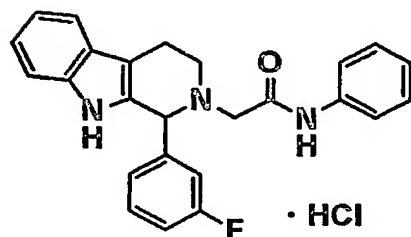
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.72 (m, 1 H) 2.05 (m, 1 H) 2.24 (s, 3 H) 2.73 (m, 1 H) 3.04 (m, 1 H) 3.53 (m, 1 H) 3.75 (s, 3 H) 4.40 (m, 1 H) 6.55 (q, J=9.40 Hz, 1 H) 6.75 (dd, J=8.70, 2.47 Hz, 1 H) 6.81 (d, J=7.69 Hz, 1 H) 6.99 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 7.12 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.24 (m, 3 H) 8.76 (s, 1 H) 11.10 (s, 1 H)。

#### 実施例 7

2-[1-(3-フルオロフェニル)-1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2 H- $\beta$ -カルボリン-2-イル]-N-フェニルアセタミド 塩酸塩

【0216】

【化36】



【0217】

1-(3-フルオロフェニル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1 H- $\beta$ -カルボリン (264 mg) のアセトニトリル (3 mL) 溶液に、2-クロロ-N-フェニルアセタミド (168 mg)、炭酸カリウム (274 mg) およびヨウ化テトラ-n-ブチルアンモニウム (38 mg) を順次加え、3時間還流した。反応混合物を放冷後、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物のフリー体 (317 mg) を得た。先得られたフリー体 (240 mg) のジオキサン (1 mL) 溶液に、4N塩化水素-ジオキサン溶液 (0.15 mL) を加え、室温で10分間攪拌した。混合物を濃縮し、

残渣をイソプロピルエーテルおよびベンゼンで固化させ、下記物性値を有する塩酸塩 (267 mg) を得た。

[フリー体] TLC :Rf 0.35 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  2.94 (m, 4 H) 3.31 (m, 2H), 5.02 (s, 1H), 7.05 (m, 4 H), 7.33 (m, 7H), 7.61 (m, 2H), 9.71 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)。

[塩酸塩] TLC :Rf 0.35 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

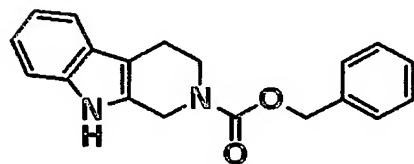
NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  3.30 (m, 2 H) 3.68 (m, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 6.03 (s, 1 H) 7.24 (m, 8 H) 7.55 (m, 5 H)。

### 実施例 8

ベンジル 1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキシレート

【0218】

【化37】



【0219】

2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン (999 mg) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に氷冷下、トリエチルアミン (0.90 mL) およびベンジルクロリドカーボネート (0.83 mL) を順次加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (1.59 g) を得た。

TLC : Rf 0.42 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

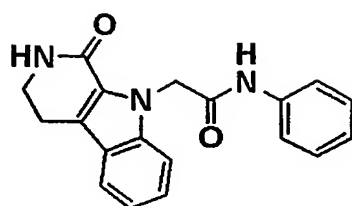
NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  2.82 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.38 (m, 7H), 7.83 (m, 1H)。

### 実施例 9

2-(1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-9H- $\beta$ -カルボリン-9-イル)-N-フェニルアセタミド

【0220】

【化38】



【0221】

水素化ナトリウム (25 mg, 62.7% in Oil) をジメチルホルムアミド (1 mL) に分散し、氷冷下、2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン-1-オン (167 mg) を加え、0°Cで10分間攪拌した。反応混合物に2-クロロ-N-フェニルアセタミド (119 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出物をろ取した。ろ取物を酢酸エチルに溶解し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残留物を発汗洗浄 (酢酸エチル、6 mL) し、下記物性値を有する標題化合物 (149 mg) を得た。

TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  2.95 (t, J=6.87 Hz, 2 H) 3.49 (m, 2 H) 5.45 (s, 2 H) 7.02 (t, J=7.41 Hz, 1 H) 7.13 (m, 1 H) 7.29 (m, 3 H) 7.54 (m, 3 H) 7.64 (m, 2 H) 10.30 (s, 1 H)。

#### 生物学の実施例 1 : 受容体結合実験

ラット脳膜標品を用いて、MBRに対する本発明化合物の親和性を測定した。なお、本発明の測定法は以下の如く本発明化合物を評価するために測定精度の向上および測定感度の改良を加えたものである。ウイスター (Wistar) 系雄性ラットを断頭して全脳を摘出した後、小脳を取り除いた。氷冷した550 mmol/l トリシュー塩酸緩衝液 (pH 7.4) を加えてホモジナイズした後、12,000 g、4°Cで20分間遠心し、上清を除去した。得られた沈渣を同様にして洗いこんだ後、50 mmol/l トリシュー塩酸緩衝液 (pH 7.4) に再懸濁して約1 mg/ml となるように調製したものを、結合実験に用いるラット脳膜標品とした。結合実験はMBR選択的リガンドとして [ $^3$ H] PK 11195 を用いて行なった。



なお、PK11195はMBR選択的リガンド（1-（2-クロロフェニル）-N-メチル-N-（1-メチルプロピル）-3-イソキノリンカルボキサミド）としてEur. J. Pharmacol., 119, 153-167, 1985] に記載されている。

#### 【0222】

飽和実験において全結合量を求める場合は、膜標品、種々の濃度の [ $^3\text{H}$ ] PK11195、最終濃度0.5vol%のジメチルスルホキシド（DMSO）および50mmol/lトリス-塩酸緩衝液（pH7.4）を混和し（全量200 $\mu\text{l}$ ）、室温で1時間インキュベーションした。非特異的結合量を求める場合は、DMSOの代わりに最終濃度20 $\mu\text{mol/l}$ のPK11195を加えて1時間インキュベーションした。ハーベスターを用いて0.3%ポリエチレンイミンで前処理したGF/Bフィルター上に急速ろ過し、50mmol/lトリス-塩酸緩衝液（pH7.4）で2回洗浄した。フィルターを乾燥後、放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。結合実験により得られたデータについて、解析ソフトKELL（Ver.6, BIOSOFT）を用いてスキャッチャード（Scatchard）解析を行ない、解離定数（ $K_D$ 値）を求めた。

#### 【0223】

競合実験において全結合量を求める場合は、膜標品、最終濃度0.5あるいは1nmol/lの [ $^3\text{H}$ ] PK11195、最終濃度0.5vol%のDMSOおよび50mmol/lトリス-塩酸緩衝液（pH7.4）を混和し（全量200 $\mu\text{l}$ ）、室温で1時間インキュベーションした。非特異的結合量を求める場合は、DMSOのかわりに最終濃度20 $\mu\text{mol/l}$ のPK11195を加え、また本発明化合物の親和性を求める場合はDMSOの代わりに最終濃度10pmol/l～1 $\mu\text{mol/l}$ の本発明化合物のDMSO溶液を加えてインキュベーションした。1時間後に、上記の方法で吸引ろ過し、フィルター上の放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。得られたデータから、 [ $^3\text{H}$ ] PK11195の特異的結合量を50%にまで抑制するために必要な本発明化合物の濃度（ $\text{IC}_{50}$ 値）を求めた。阻害定数（ $K_i$ 値）は、 $K_D$ 値と $\text{IC}_{50}$ 値を用いてチェン（Cheng）とプルソフ（Prusoff）の式（Biochem. Pharmacol., 22, 3099-3108, 1973）に従い算出した。

## 【0224】

その結果、本発明化合物はMBRに対して高い親和性を有することが明らかとなった。

生物学の実施例2：抗ストレス作用の検討

ウイスター (Wistar) 系雄性ラットを用い、心理的ストレスを負荷した (Brain Res., 641, 21-28, 1994)。中央にプラットホームを設けた容器に約10cmの深さまで水を貯めた。媒体あるいは本発明化合物を経口投与した30分後にストレス負荷を開始し、1時間後に脱糞数を数えた (各群10匹)。投与および、ストレスを負荷しなかったラットは1時間にほとんど脱糞をすることはなかった。一方、ストレス負荷した媒体処置群には顕著な脱糞が認められた。しかし、本発明化合物は媒体処置群より有意に脱糞数を抑制することが判明した。この結果から、本発明化合物が抗ストレス作用を有することが明らかとなった。

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

- ・ N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド . . . 5.0 g
- ・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) . . . 0.2 g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) . . . 0.1 g
- ・ 微結晶セルロース . . . 4.7 g

製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mlずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

- ・ N- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] -1, 3, 4, 9-テトラヒドロ-2H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボキサミド . . . 2.0 g
- ・ マンニトール . . . 20 g
- ・ 蒸留水 . . . 1000 ml



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ストレスに起因する疾患の予防・治療剤としてMBRに親和性を有する化合物を提供する。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】

$A-X-Y-Z-B$  (I)

(式中、Aは置換基を有していてもよい環状基；、Xは単結合、スペーサー；Yは単結合、スペーサー；Zは単結合、スペーサー；Bは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい環状基を表わす。) で示される化合物またはその塩。

【効果】 一般式 (I) で示される化合物またはその塩はストレスに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 1 7 8 4 3 6
受付番号	5 0 3 0 1 0 4 4 2 6 9
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 6 月 2 4 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成 15 年 6 月 23 日

次頁無

特願 2 0 0 3 - 1 7 8 4 3 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 8 5 9 8 3 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 9 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 1 番 5 号

氏 名

小野薬品工業株式会社